

DIE BEDEUTUNG
DER TOXOPLASMOSE UND LISTERIOSE
FÜR DIE ORTHOPÄDIE

Gerlinde Polacek

1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER ORTHOPÄDISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. M. Lange

DIE BEDEUTUNG
DER TOXOPLASMOSE UND LISTERIOSE
FÜR DIE ORTHOPÄDIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gerlinde Polacek
aus Eger

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. - Doz. Dr. G. GLOGOWSKI
Mitberichterstatter: Prof. Dr. M. LANGE
Dekan: Prof. Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 7.3.1967



INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	5
A LITERARISCHE VORBEMERKUNGEN	6
B I Morphologie, mikroskopische und makroskopische Pathologie	8
Toxoplasmose	8
Listeriose	9
II Serologie der Toxoplasmose und Listeriose	10
Toxoplasmose: Neutralisationstest	10
SABIN-FELDMAN-Test	11
Komplementbindungsreaktion	12
Allergieprobe	13
Listeriose: Agglutinationsreaktion	13
Präzipitationsreaktion	15
Komplementbindungsreaktion	16
III Die Bedeutung der verschiedenen Teste	17
Toxoplasmose: SABIN-FELDMAN-Test	17
Komplementbindungsreaktion	18
Hauttest	19
Listeriose: WIDAL-Reaktion	20
Komplementbindungsreaktion	22
IV Symptomatologie der Krankheitsbilder	23
Toxoplasmose: Subklinische Infektion	23
Lymphadenopathie	23
Die vollentwickelte Infektion	24
Toxoplasmose im Verlauf einer Schwangerschaft	27
Fetale Toxoplasmose	28

Listeriose:	Die einzelnen Krankheitsbilder	35
	Listeriose während der Schwangerschaft	38
	Fetale Listeriose	39
V	Toxoplasmose, Listeriose und ihre Bedeutung für die Orthopädie mit besonderer Berücksichtigung der congenitalen Mißbildungen	43
	Skelettbeteiligung	43
	Postencephalitische Schäden	44
C	ZUSAMMENFASSUNG	47
	LITERATUR	50

E I N L E I T U N G

U N D P R O B L E M S T E L L U N G

Toxoplasmose und Listeriose sind im letzten Jahrzehnt beim Menschen bekannt geworden, nachdem sie zunächst nur als Tierseuchen Bedeutung hatten. Es wird über verschiedene Krankheitsformen und Organkomplikationen berichtet. Skelettkomplikationen scheinen jedoch eine ausgesprochene Seltenheit zu sein, obwohl ihr Auftreten pathogenetisch ohne weiteres denkbar wäre. Für die Orthopädie kommen daher vor allem Erkrankungen des ZNS in Betracht, die sich sekundär auf den Halte- und Bewegungsapparat auswirken. Eine zusammenfassende Arbeit ist bis jetzt noch nicht erschienen. Unsere Aufgabe ist es, diesen Fragenkomplex von der Orthopädie her abzuhandeln..

Das Protozoon *Toxoplasma gondii* ist der Erreger der Toxoplasmose, *Listeria monocytogenes*, der Erreger der Listeriose gehört zu den Schizomyceten. 1908 wurde der Erreger der Toxoplasmose nach der Auffindung in dem afrikanischen Nagetier "Gundi", erstmalig von NICOLLE und MANCEAUX beschrieben. 1909 gaben die Entdecker dem neuen Parasiten entsprechend seiner bogen- und sichelförmigen Gestalt den Namen *Toxoplasma gondii*. Seitdem sind bei verschiedensten Tierarten Toxoplasmen entdeckt und nach ihrem jeweiligen Wirt unterschieden worden. Obwohl verschiedene Autoren der Ansicht waren, daß alle Parasiten nur einer einzigen Art angehören, gelang der Beweis dafür erst zwanzig Jahre (1939) später durch SABIN. Er wies nach, daß ein von Meerschweinchen isolierter *Toxoplasma*-Stamm in gleicher Weise pathogen war für Mäuse, Kaninchen, Hühner und Rhesusaffen. 1937 fanden WOLF und COWEN im Liquor eines Neugeborenen mit Encephalitis, Hydrocephalus und chorioretinischen Herden am Augenhintergrund parasitäre Elemente und sie konnten diese Parasiten nach dem Tod des Kindes in histologischen Schnitten des ZNS und der Retina nachweisen. WOLF und COWEN bezeichneten den Erreger als "Encephalitozoon hominis". 1939 konnten sie die Parasiten von einem zweiten gleichartigen Fall durch Gewebssuspensionen auf Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen übertragen. Beim Vergleich durch Kreuzversuche mit dem aus Meerschweinchen isolierten Toxoplasmen-Stamm von SABIN ergab sich, daß die Encephalitozoen sich nicht von den Meerschweinchen-Toxoplasmen unterscheiden. Damit war die Pathogenität der Toxoplasmen für den Menschen bewiesen. Seit dieser Zeit erfolgte eine ständig ansteigende Zahl von Veröffentlichungen über Toxoplasmose-Erkrankungen des Menschen.

Nach PIEKARSKI sind die Toxoplasmen die am weitest verbreiteten Parasiten. Sie können alle Warmblüter befallen und werden vom Tier auf den Menschen durch Schmierinfektion oder durch den Genuß parasitenhaltiger, roher Nahrungsmittel übertragen. Eine Toxinbildung erfolgt nicht. Beim Menschen tritt die Toxoplasmose sehr häufig auf. Die Zahl der Infizierten schwankt zwischen 30 und 65 % der Bevölkerung. Das Hauptinfektionsalter der postnatalen Toxoplasmose liegt zwischen dem 12. und 25. Lebensjahr. Die Pathogenität von *Toxoplasma gondii* für die verschiedenen Wirte ist aber sehr unterschiedlich, für den erwachsenen Menschen ist sie im allgemeinen gering. Zwei Drittel der Infektionen verlaufen symptomlos und es muß daher ein Unterschied zwischen Toxoplasmainfektion und Toxoplasmose als Krankheit gemacht werden.

Die Geschichte der Listeriose beginnt im Jahre 1926 mit der Beschreibung des Erregers durch MURRAY, WEBB und SWANN. Damals wurde in Cambridge bei Stallepidemien unter Kaninchen und Meerschweinchen eine Keimart isoliert,

mit der experimentell Kaninchen infiziert werden konnten. Bei den Versuchstieren kam es während der Erkrankung zu charakteristischen Veränderungen des weißen Blutbildes mit einem Anstieg der Monocyten. Für den Erreger wurde infolge dieser Eigenschaften der Name *Bacterium monocytogenes* gewählt. Da PIRIE ein Jahr später den gleichen Keim, den er von einer Wüstenspringmaus isoliert hatte, unter dem Namen *Listerella hepatolytica* beschrieb, einigte man sich nach dem Nachweis der Identität auf den Namen *Listerella monocytogenes*. Diese Bezeichnung blieb über ein Jahrzehnt gültig. Da es sich aber herausstellte, daß der Gattungsname *Listerella* bereits vergeben war, erfolgte 1940 auf den Vorschlag von PIRIE die Umbenennung in *Listeria monocytogenes*. Es scheint jedoch, daß die Erreger auch schon früher verschiedentlich bei menschlichen Erkrankungen beobachtet und isoliert worden sind, teils aber nicht näher differenziert worden waren, teils erst später als *Listerien* identifiziert wurden. Unter anderen Namen wurden die Erreger noch mehrmals neu beschrieben und erst danach identifiziert. Die *Listeriose* ist an sich eine Zoonose, ist jedoch wie auch andere Zoonosen (z.B. die *Toxoplasmose*) auf den Menschen übertragbar. Vergleichende Untersuchungen der von Mensch und Tier isolierten *Listeria*-Stämme haben keine Unterschiede ergeben. Die menschlichen Erkrankungen kommen vor allem durch Schmutz- und Schmierinfektion zustande. *Listeriosen* können ferner nach Verletzungen auftreten. Während die Erkrankungen durch direkten Kontakt mit infizierten Tieren relativ selten sind, haben Nahrungsmittelinfektionen größere Bedeutung. Die Krankheitsfälle verteilen sich auf alle Altersgruppen, wobei die klinischen Verlaufsformen anscheinend altersmäßig bedingte Unterschiede erkennen lassen. Der Erwachsene ist offenbar gegenüber einer *Listeria*-Infektion weniger anfällig. Andererseits sind tödlich verlaufende *Listeriosen* bei älteren Menschen häufiger, was vermuten läßt, daß Änderungen der allgemeinen Widerstandskraft, wie sie im Greisenalter zu erwarten sind, einem bösartigen Verlauf der *Listeriose* Vorschub leisten.

Beide Erreger *Toxoplasma gondii* wie *Listeria monocytogenes* kommen auf der ganzen Welt vor und zeigen keine besondere Häufigkeit in bestimmten Gegenden. Lediglich die Durchseuchung mit *Toxoplasma gondii* scheint in wärmeren Ländern in noch größerem Ausmaß vorhanden zu sein. Auch jahreszeitliche Gipfel der Erkrankungen lassen sich nicht beobachten.

B I MORPHOLOGIE, MIKROSKOPISCHE UND MAKROSKOPISCHE PATHOLOGIE

Was die genaue systematische Einordnung unter die Mikroorganismen betrifft, so besteht über den Erreger der Toxoplasmose noch keine einheitliche Meinung. Eine Diskussion, ob es sich um Sporozoen, Trypanosomen, Kokzidien oder Flagellaten handelt, ist noch im Gange. Seine Länge beträgt $3-9\mu$, seine Breite $0,5-4\mu$. Toxoplasmen sind gramnegativ. Sie kommen in drei Erscheinungsformen vor: extracellulär, intracellulär oder in Cysten. Extracellulär zeigt der Erreger die für ihn typische bogenförmige Gestalt. Ein Pol ist abgerundet, der Kern liegt zentral oder nahe dem gerundetem Pol. Keim und Kern haben je eine doppelschichtige Membran. Am vorderen Ende des Toxoplasma setzt an der inneren Schicht der Zellmembran ein kurzer Trichter an, dessen Basis gegen das Zellinnere gerichtet ist. Im Zentrum seiner nach außen gerichteten Spitze mündet ungefähr ein Dutzend dünner, strukturloser Gebilde, die gegen den Zellkern hin divergieren und rasch an Dicke zunehmen. Diese keulenförmigen Schläuche werden Toxoneme genannt, ihre Funktion ist noch nicht geklärt, am ehesten dürften sie der Digestion dienen. Nach außen sich öffnende Vakuolen werden manchmal am rückwärtigen Pol des Keimes beobachtet. THALHAMMER konnte im Kern sehr oft eine zentrale Verdichtung feststellen, die offenbar einen Nucleolus darstellt. Ob bei Toxoplasmen Bewegungsorgane vorhanden sind, wird von den einzelnen Autoren verschieden beurteilt. JETTMAR glaubte im Phasenkontrastmikroskop Geißeln zu erkennen und gibt folgende Bewegungsformen an: 1. gleitende Vorwärtsbewegung, 2. schlängelnde Vorwärtsbewegung, 3. rückschnellende Bewegung, 4. rhythmisch-rotierende Bewegung, 5. Bewegung aneinander haftender Pärchen zueinander, 6. Flimmerbewegung. PIEKARSKI sah ebenfalls Strukturen, die er mit Vorbehalt für Geißeln ansehen möchte, während THALHAMMER die Geißeln für Schleimfäden hält. In der vorderen Hälfte des Erregers finden sich fibrillenähnliche Elemente, die im Dienste der Fortbewegung stehen dürften. Das intracelluläre Stadium der Toxoplasmen ist nach der allgemeinen Ansicht das einzig fortpflanzungsfähige. Der Erreger dringt in die Wirtszelle ein, liegt dort in einer Vakuole und nimmt spindel- bis erbsenförmige Gestalt an. Die Toxoplasmen können in jede Zelle eindringen, sie befinden sich beim Menschen jedoch höchstens in weißen, niemals in roten Blutkörperchen. Die Vermehrung des Erregers erfolgt durch schizogonäre Längsteilung, sie beginnt mit der Teilung des Nucleolus. Darauf elongiert sich der Kern und krümmt sich zu einer hufeisenförmigen Gestalt. In jeden Schenkel rückt ein Nucleolus, worauf sich der Kern teilt. Danach erfolgt die Teilung des Protoplasmas in der Längsrichtung. In einer gemeinsamen Vakuole liegen dann zwei Tochterindividuen, die im Anschluß durch

eine vom Wirtszellenplasma einfließende Scheidewand geteilt werden. Mit der Abrundung dieser zunächst halbkugeligen Vakuolen ist der Teilungsvorgang beendet. Seine Dauer beträgt etwa sechs Stunden, nach 24 Stunden verlassen die Erreger bereits die Wirtszelle. Intracellulär haben die Erreger keine typische Form. Intracelluläre und freie Toxoplasmen finden sich fast immer nur in entzündlich veränderten Geweben, vor allem im akuten-subakuten Stadium der Erkrankung. Während der Parasitämie (ein bis zwei Wochen nach der Infektion) sind die Erreger im peripheren Blut nachweisbar. Nach der Parasitämie -sie dauert bis zum Auftreten von Antikörpern (Tage oder Wochen je nach Reaktionslage) und tritt bei jeder Infektion nur einmal auf und zwar bei der ersten (THALHAMMER)- verschwinden die Toxoplasmen bei steigendem Antikörpergehalt aus dem Blut. Es entstehen die Pseudocysten und zwar folgendermaßen: intracellulär liegende, sich vermehrende Toxoplasmen, die die Wirtszelle nicht mehr verlassen, gehen nach Auflösung oder Ausstoßung des Zellkerns der Wirtszelle im Schutz ihrer Zellmembran in eine inaktive Dauerform über. In ihren Cysten bleiben die Erreger am Leben und infektionstüchtig. Sie befinden sich in einem biologischen Gleichgewichtszustand mit dem Wirt. In den Pseudocysten liegen die Erreger in größerer Zahl beieinander. Sie sind nicht mehr angreifbar für Antikörper und Medikamente. Menschen, die Toxoplasmen nur mehr in der Form von Pseudocysten beherbergen, sind in das Stadium der latenten Infektion eingetreten.

Listeria monocytogenes gehört zu der Familie der *Corynebacteriaceae*, unter die Gattung *Listeria*. Die Listerien sind grampositive Kurzstäbchen, die keine Sporen bilden. Die Länge der Keime beträgt 1-2 μ , ihre Breite 0,5 μ . An den Enden erscheinen sie oft leicht zugespitzt. Ihre Lagerung ist im allgemeinen uncharakteristisch, sie können einzeln, zu zweit neben- bzw. hintereinander oder in Ketten von drei bis acht Gliedern gelagert sein. Außer V-Formen, Diploformen und parallel angeordneten Organismen treten gelegentlich auch schlanke, leicht gebogene Keime auf. *Listeria monocytogenes* ist begeißelt, allerdings lassen sich die Geißeln nur schwer darstellen, so daß diesbezüglich einander widersprechende Angaben gemacht wurden. Bei Zimmertemperatur ist die Beweglichkeit am stärksten. Die Art der Fortbewegung ist recht charakteristisch. Häufig beginnt sie bei einem ruhig liegenden Keim mit rotierenden Bewegungen, die sich zu raschen excentrischen Umdrehungen steigern, bis sich der Keim plötzlich in einer Richtung rasch davonschlingelt. Tauselnde und rotierende Bewegungen, die auch wieder in den Zustand der Ruhe übergehen können, sind kennzeichnend für die Listerien. Fadenformen weisen schlängelnde Fortbewegung auf. Vermehrungsfähig sind die Listerien bei relativ niedrigen Temperaturen (SEELIGER).

Kommt es zu einer Infektion des Organismus mit Listerien, so sind die Erreger

im Blut nachzuweisen. Bei Generalisation finden sich typische Herderscheinungen, vor allem im Gehirn, Rückenmark, in der Leber, Milz, Niere und im Herzmuskel in Form von miliaren Knötchen, den Listeriomen. Vor allem bei den septischen Verlaufsformen des Feten und des Kleinkindes finden sich diese Listeria-Granulome in wechselnder Menge und Dichte in vielen Organen, wobei für den Feten der Grad der Erregerbesiedlung sowie sein Reifegrad und seine Reaktionsfähigkeit bedeutsam sind. Die Listeriome können aber grundsätzlich in jedem Alter auftreten. Beim Kleinkind finden sich unter der Epidermis gelegene Granulome am Stamm als roseolaähnliche Hauteffloreszenzen. Das einzelne Listeriom entsteht aus einem primären, winzigen Nekroseherd durch anschließende Wucherung reticulo-histiocytärer Elemente; daraus entwickelt sich ein Granulom mit zentraler, weicher Koagulationsnekrose und randständigem Entzündungshof, ohne daß eitrige Einschmelzung oder Verkäsung folgen. Die Erreger befinden sich in der zentralen Nekrobiose. Der Aufbau der Granulome ist charakteristisch, ist aber in gewisser Weise vom jeweiligen Gewebe des betroffenen Organs abhängig, insofern die Granulome zum Teil aus ortsständigen Zellwucherungen bestehen. Es lassen sich bei den Listeriomen drei Formen unterscheiden: Initialherde, proliferative und resorptive Granulome. Häufig finden sich Gefäßnekrosen und zellige Intimagranulome. Bei latent infizierten Personen kommen Listerien einzeln oder in Nestern gelagert, in verschiedenen Organen vor.

II SEROLOGIE DER TOXOPLASMOSE UND LISTERIOSE

Die serologischen Eigenschaften der Toxoplasmose sind von großer praktischer Bedeutung, da sie durch Aufzeigen spezifischer Antikörper den Nachweis einer stattgehabten Infektion ermöglichen.

Neutralisationstest

Dieser Test, der bereits 1937 von SABIN und OLITSKY angegeben wurde, stellt den ersten Versuch dar, Antikörper gegen Toxoplasmen nachzuweisen. Es wurden dabei kleine Mengen von zwei gleichen Verdünnungen, die aus einer keimreichen Toxoplasmaaufschwemmung (Mäuseaszites) einmal mit Antikörperfreiem Serum, das andere Mal mit Patientenserum hergestellt worden waren, einem Kaninchen intracutan injiziert. Enthielt das Patientenserum Antikörper

gegen Toxoplasmen, so wurde ein Teil derselben neutralisiert, war nicht mehr infektionstüchtig und die entzündlichen Reaktionen waren dementsprechend kleiner als in der Kontrollreihe.

SABIN-FELDMAN-Test (dye-test)

1948 wurde dieser Test, den man auch als Vitalfärbetest bezeichnet, von SABIN und FELDMAN mitgeteilt; er beruht auf folgender Erscheinung. Mischt man eine Aufschwemmung lebender Toxoplasmen, die hauptsächlich aus Mäuseaszites gewonnen werden, mit einer basischen, alkoholisch gesättigten Methylenblaulösung, so färben sich Kerne und Plasma der intra- und extracellulären Keime intensiv blau an. Die extracellulären Keime haben dabei eine elliptoide oder runde Form. Wird die Toxoplasmaaufschwemmung vor der Färbung mit Serum versetzt, das keine Toxoplasma-Antikörper enthält, so treten die gleichen Farberscheinungen auf. Bei der Mischung der Aufschwemmung mit antikörperhaltigem Serum jedoch erscheinen die extracellulären Keime nach der Färbung schmal sichelförmig, mit fast ungefärbten Plasma, aber gefärbten Kern. Die intracellulären Keime sind unverändert. Damit diese Veränderung am Plasma der extracellulären Keime eintritt, ist außer dem spezifischen, thermostabilen Antikörper noch ein akzessorischer Faktor nötig, der thermolabil und unspezifisch ist. Dieser Faktor ist am reichlichsten im Menschen Serum enthalten und deshalb wird frisches Humanserum als akzessorischer Faktor verwendet. Allerdings darf dieses Serum, das sogenannte Aktivatorserum, keine Toxoplasmosé-Antikörper enthalten. Die Wirkungsweise des Aktivators ist ähnlich der eines Komplements.

Da alle Toxoplasmosé-Stämme, die bisher aus Mensch oder Tier isoliert wurden, sich serologisch als identisch erwiesen haben, kann der Test an sich mit jedem Toxoplasmoséstamm ausgeführt werden. Sterilität der Testansätze ist wichtig. Das fragliche menschliche Serum muß für den Vitalfärbetest nicht inaktiviert werden. Bei Ausführung des Tests setzt man in steigender Verdünnung geringe Mengen des zu untersuchenden Serums mehreren Röhrchen mit gleichem Gemisch aus Toxoplasma-Aufschwemmungen und Aktivatorserum zu. Kleine Proben jedes Röhrchens werden dann durch das Mikroskop bei starker Vergrößerung betrachtet und ausgewählt. Bleiben nach Zusatz von Methylenblau mehr als 50 % der Toxoplasmen ungefärbt, so gilt die Probe als positiv. Hoher Antikörpergehalt wird demzufolge noch in starker Verdünnung positive Titer liefern.

Aus elektronenmikroskopischen Untersuchungen ergab sich, daß das Wesen des SF-Tests darin liegt, daß sich nukleinsäurehaltige färbare Strukturen im Protoplasma der Keime durch Einwirkung der vom akzessorischen Faktor akti-

vierten Antikörper auflösen und sich dadurch der Anfärbbarkeit mit Methylenblau entziehen. Der akzessorische Faktor hat von sich aus keinen Einfluß auf die Färbbarkeit, er kann sich nicht mit den Toxoplasmen verbinden, wenn spezifische Antikörper fehlen. Der spezifische Antikörper kann sich zwar auch in Abwesenheit des akzessorischen Faktors mit den extracellulären Toxoplasmen verbinden, diese verlieren dabei aber nicht ihre Farbaaffinität. Die intracellulären Keime sind durch die Membran der Wirtszelle vor der Antikörpereinwirkung geschützt.

Komplementbindungsreaktion

Ebenfalls im Jahre 1948 wurden zwei Methoden zur Herstellung spezifischer Antigene gefunden, die die Ausführung einer Komplementbindungsreaktion ermöglichen. Das eine Antigen nach FRENKEL war allerdings zunächst nur für Hautteste gedacht. Das andere Antigen, das vorerst für die KBR von Bedeutung war, fand man dadurch, daß sich Toxoplasmen auf der Chorioallantois von Hühnereiern zur Vermehrung bringen lassen. Die Entwicklung dieser Methode verbindet sich vor allem mit den Namen SABIN, WARREN und RUSS. Das Chorioallantoisantigen nach WARREN und RUSS wird durch Beimpfen bebrüteter Hühnereier mit Gehirnsuspension toxoplasmainfizierter Mäuse gewonnen. Die Durchführung wird wie bei anderen KBR vorgenommen. Die Serumverdünnung wird mit Antigen und Komplement versetzt, der Ansatz bleibt über Nacht bei 5 Grad Celsius stehen. Am nächsten Tag wird eine Hammelblutkörperchensuspension und Ambozeptorverdünnung hinzugefügt und das Ganze eine halbe Stunde in ein Wasserbad gestellt. Das Serum muß im Gegensatz zum SF-Test inaktiviert werden. Die zweite Methode zur Herstellung von Antigenen geht auf FRENKEL zurück. Um einen Hauttest zu entwickeln stellte er sich zwei Antigene her. Das eine aus Chorioallantois wie WARREN und RUSS. für das zweite Antigen diente Aszites von toxoplasmainfizierten Mäusen und Hamstern als Ausgangsmaterial. Das Mäuseaszitesantigen hat gegenüber Chorioallantoisantigen mehrere Vorteile. Mäuseaszitesantigen enthält Mäuseeiweiß, mit dem Menschen kaum sensibilisiert sind, während Menschen gegenüber dem Hühnereiweiß im Chorioallantoisantigen nicht selten überempfindlich sind. Weiter sind beim Aszitesantigen weniger Nebenantigene als beim Chorioallantoisantigen. Außerdem können durch das Eiereiweiß Fehlreaktionen zustande kommen. Was die Antikörper betrifft, die in der KBR nachgewiesen werden, so glaubt man, daß es sich nicht um andere handelt wie im SF-Test.

Allergieprobe (Toxoplasminetest)

Dieser Test, den FRENKEL 1948 in die Toxoplasmosediagnostik eingeführt hat, stellt eine Allergieprobe gleich der Tuberkulinreaktion dar und hat auch denselben Aussagewert. Der Hauttest besagt lediglich ob eine Infektion stattgefunden hat, aus der Stärke der Hautreaktion ist es aber nicht möglich auf den Grad der Antikörperbildung, die biologische Aktivität oder auf das Alter der Infektion zu schließen. Die Ausführung des Testes ist einfach: 0,1 ccm einer geeigneten Antigenverdünnung werden intracutan injiziert und die Reaktion nach etwa 48 Stunden abgelesen. Beim Ablesen des Hauttestes ist es besser sich mehr nach der Infiltration als nach der Rötung zu richten, da eine Rötung bereits als Folge des Reizes auftreten kann. Solche Pseudoreaktionen treten aber meistens in den ersten 24 Stunden auf. Eine Reaktion von 10 mm Durchmesser gilt als positiv, kleinere Durchmesser sind fraglich. Allerdings besteht bei den Hauttestantigenen die Gefahr der Sekundärinfektion. Ein Risiko stellt auch das Vorhandensein von Nebenantigenen dar, da auch Antibiotika als solche in Betracht kommen.

Als weiterer Antikörpertest kommt noch der Hämagglutinationstest in Frage. Er wurde 1957 von JACOBS und LUNDE, nach negativen Versuchen von CATHIE im Jahre 1954, bekannt gemacht und von anderen Autoren weiter untersucht. Dieser Test soll ähnliche Ergebnisse liefern wie der SF-Test, hat sich aber bis heute noch nicht in der serologischen Routinediagnostik eingebürgert.

Wie in der Toxoplasmose-Serologie so beschäftigte man sich auch bei der Erforschung der Listeriose seit Mitte der dreißiger Jahre mit den serologischen Eigenschaften. Die Beschäftigung mit der Antigenstruktur von *Listeria monocytogenes* zeigte, daß der Antigenaufbau nicht einheitlich ist.

Agglutinationsreaktion

Diese Reaktion beruht auf der Untersuchung agglutinierender Antikörper gegen die O- und H-Antigene der verschiedenen *Listeria*-Typen und ist als WIDAL-Reaktion in der Diagnostik bekannt.

Eine Differenzierung von *Listerien* gelang erst JULIANELL und PONS in ihren Untersuchungen als sie zwei serologisch deutlich verschiedene Gruppen erkannten. Da in der einen Gruppe vorwiegend Nagerstämme (rodent group), in der anderen dagegen Wiederkäuerstämme (ruminant group) zu finden waren, schloß man bei so auffallender Übereinstimmung auf Zusammenhänge zwischen der Herkunft der Stämme und ihrer Typzugehörigkeit, was sich

auch in der Benennung der beiden Gruppen widerspiegelt. Wichtig war vor allem die Feststellung, daß die vom Menschen isolierten *Listeria*-Kulturen serologisch keine Sonderstellung aufweisen, sondern jeweils zu einer der beiden Gruppen gehörend klassifiziert werden konnten. Als PATERSON jedoch in ausgedehnten Untersuchungen bei 54 *Listeria*-Stämmen, die in der *Salmonella*-Serologie angewandte Methode der exakten Analyse der Körper (O) - und Geißel (H)- Antigene zur Aufklärung der Antigenstruktur von *Listeria monocytogenes* heranzog, stießen vorhergehende Folgerungen betreffs Typzugehörigkeit und Standort beim Tier auf Widerspruch. Es gelang PATERSON bei seinen Untersuchungen verschiedene somatische Antigenfaktoren zu unterscheiden, die eine Unterteilung in drei O-Gruppen ermöglichten. Da aber auch die H-Antigene sich aus mehreren, zum Teil übergreifenden, zum Teil aber streng spezifischen Partialantigenen zusammensetzen, ließen sich insgesamt vier Serotypen aufstellen, die in einem Antigenchema zusammengefaßt wurden.

Antigenstruktur und Typzugehörigkeit von *Listeria monocytogenes*

(Entnommen aus: Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger - Prof. Dr. A. GRUMBACH)

<u>Typen</u>	<u>Wirt</u>	<u>H-Antigene</u>	<u>Zahl der Stämme</u>	<u>O-Antigene</u>
1	Nager, Geflügel, Mensch	A B	20	I II (III)
2	Mensch	B D	1	I II (III)
3	Mensch	A B	10	II IV V (III)
4	Wieder- käufer, Geflügel, Fuchs, Mensch	A B C	23	(III)

Später wurden diese Befunde bestätigt und es konnten weitere Antigenfaktoren nachgewiesen werden. Mit den bekannten Serotypen ist jedoch die Zahl der wirklich vorkommenden, serologisch unterscheidbaren Typen noch nicht erfaßt. Quantitative Differenzen bleiben ganz unberücksichtigt, außerdem auch

noch qualitative Differenzen im Antigenbestand der einzelnen Typen. Sichere Beziehungen zwischen Wirt und dem serologischen Typ gibt es nicht. Unter den O-Antigenen erweisen sich die Faktoren I, II, IV und V als thermostabil, während das Körperantigen III merkliche Schwankungen aufwies. Durch Vorbehandlung mit Hitze oder Alkohol geht bei einzelnen Stämmen -aber nicht bei allen- das Agglutininbildungsvermögen für den III-Antikörper verloren, nicht aber die Agglutinabilität und auch nicht die Fähigkeit der Agglutininbindung.

Bei der Ausführung der WIDAL-Reaktion wird folgendermaßen vorgegangen: Zu einem halben ml der Antigenaufschwemmung -die O- und H-Antigene werden aus Kulturen hergestellt- gibt man die gleiche Menge der jeweiligen Serumverdünnung, angefangen bei einer Serumkonzentration von 1:40, hinzu. Der positive Befund des Röhrchens mit der höchsten Serumverdünnung gibt den Titer an. Bei der Durchführung der Reaktionen im Reagenzglas können die O-Agglutinationen erst nach vier bis fünf Stunden Aufenthalt im Wasserbad von fünfzig Grad Celsius, gefolgt von einigen Stunden Aufenthalt im Kühlschrank bei vier Grad Celsius, abgelesen werden. Die Agglutinate sind in den niederen Serumverdünnungen grobschollig fetzig, in den höheren Verdünnungen feingranuliert und nicht zu zerschütteln. Die H-Agglutinationen werden schon nach zwei- bis vierstündigem Wasserbad von fünfzig Grad Celsius und nach einem Stehenlassen von 15 bis 30 Minuten bei Zimmertemperatur, abgelesen. Sie zeigen einen weichflockigen Niederschlag und lassen sich leicht zerschütteln. Das zu untersuchende Serum soll möglichst frisch sein. Vor der Untersuchung müssen die Seren an und für sich nicht inaktiviert werden, da sich aber Unterschiede bei den Agglutinationstitern aktiver und inaktiver Seren gelegentlich ergeben, soll immer nach der gleichen Weise verfahren werden. Ausschlaggebende Bedeutung kommt in der Listeria-Serologie der Technik der Antigenbereitung zu, wichtig ist auch der pH-Wert, da die Antigene im sauren Milieu spontan agglutinabel werden. Übergreifende serologische Reaktionen zwischen den Listeria-Serotypen und anderen Bakterienarten wurden bisher nur ausnahmsweise gefunden. Doch mahnen solche Befunde zur Vorsicht.

Präzipitationsreaktion

Durch das Ergebnis der Präzipitation werden die mittels der Agglutinationsreaktion erhobenen Befunde verschiedener Serogruppen bzw. -typen gestützt. Allerdings fällt hierbei die Feindiagnostik der H-Antigen-Komponenten weg. Die üblichen Verfahren zur Gewinnung bakterieller Extrakte zerstören fast

immer die empfindlichen Eiweißkörper, aus denen die Geißeln bestehen. Dabei bleiben Substanzen von Polysaccharidcharakter übrig, die den löslichen Polysaccharidanteil der O-Antigene darstellen und den Reaktionsausfall bestimmen. Die Ergebnisse entsprechen in vieler Hinsicht den O-Antigenformeln und lassen nach dem Verhalten des Polysaccharid-Präzipitinogens drei verschiedene Gruppen erkennen. Die agglutinatorisch nachweisbaren Kreuzbeziehungen zwischen den einzelnen Typen sind im Präzipitationsversuch kaum nachweisbar. Kreuzreaktionen mit anderen Bakterienarten, die in der Agglutination vorhanden sind, werden in der Präzipitation nur teilweise bestätigt. In der Diagnostik wird von der Präzipitationsreaktion - mit Ausnahme von POTEL, der sie oft verwendete - nur wenig Gebrauch gemacht. POTEL gebrauchte bei seinen Untersuchungen Seren mit hohem Agglutiningehalt und er erhielt eine positive Reaktion mit einem löslichen Listeria-Präzipitinogen. Dagegen sprachen spätere gemeinsam von SEELIGER und POTEL vorgenommene Untersuchungen an menschlichen Seren gegen die Brauchbarkeit des Präzipitinnachweises.

Komplementbindungsreaktion

Nach komplementbindenden Listeria-Antikörpern suchten zuerst GRAHAM und Mitarbeiter, doch erfolglos, bis dann ÖZGEN und SEELIGER unabhängig voneinander über eine Komplementbindungsreaktion in Anwesenheit von Listeria-Antigenen berichteten. In ihren Untersuchungen konnten sie zeigen, daß komplementfixierende Antikörper in Immunseren noch in hohen Verdünnungen nachweisbar sind. SEELIGER fand außerdem, daß die Komplementbindungsreaktion in Anwesenheit des Erregerantigens auch in Patientenserum positiv ausfällt und konnte in Untersuchungen die diagnostische Brauchbarkeit der Reaktion nachweisen. Die serologische Verschiedenheit der Listerien im Antigenaufbau erfordert die Verwendung verschiedener Antigene. Die Antigenherstellung geschieht wie bei der Agglutinationsreaktion. Der Geißelapparat spielt bei der KBR offenbar keine besondere Rolle. Das Vorgehen erfolgt wie bei anderen KBR. Das Serum wird 1:5 verdünnt, Titer von 1:10 sind beweisend. Da jedoch Listeria-Antigene die Eigenschaft eines beträchtlichen Komplementverbrauchs besitzen, wird nach Feststellung der erforderlichen Konzentration im Hauptversuch ein geringer Komplementüberschuß verwandt. Es hat sich nämlich gezeigt, daß die im Vorversuch ermittelte, zur kompletten Hämolyse erforderliche Komplementmenge im Hauptversuch in Anwesenheit von Serum nicht immer ausreicht. Serologische Kreuzreaktionen zwischen WAR-positiven und Listeriose-positiven Seren bestehen nicht, selten sind dagegen positive MEINICKE-Reaktionen in Listeriose-Seren, offenbar als Folge der meist vorhandenen Leberschädigung.

III DIE BEDEUTUNG DER VERSCHIEDENEN TESTE

In der Toxoplasmose-Serologie kommt die größte Bedeutung dem S A B I N - F E L D M A N - T e s t zu und er gilt auch als Maß für den Wert der anderen Testverfahren. Zunächst waren allerdings von verschiedenen Untersuchern Bedenken gegen seine Spezifität geäußert worden. Man hielt ihn für einen allgemeinen Gruppentest bei Zoonosen und nicht für eine spezifische Toxoplasmosereaktion. Es wurde behauptet, daß Trichomonaden unspezifisch positive Reaktionen verursachen können. Weiterhin glaubte man, gehäuft positive Titer bei Luetikern, Tuberkulösen, bei multipler Sklerose und bei manchen anderen Erkrankungen zu sehen. Doch ist nach neueren Untersuchungen nicht zu befürchten, daß außer den Toxoplasmen noch andere menschenpathogene Keime positive Toxoplasmosetests provozieren. Die mit dem SF-Test festgestellten Toxoplasma-Antikörper sind spezifisch zu nennen. Mit der Feststellung der Toxoplasma-Antikörper-Titer wird qualitativ und quantitativ direkt nur die Antwort des Organismus auf den spezifischen Antigenreiz gemessen. Die Infektion an sich kann nur in dem Maße mit dem SF-Test festgestellt werden, in dem der Wirt auf den Antigenreiz mit Antikörpern reagiert, die durch diese Methoden faßbar sind. Es wird nichts über die biologische Aktivität und die Intensität der Infektion ausgesagt. Endogene und exogene Faktoren können eine Herabsetzung sowohl der Gamma-Globulin- als auch der Antikörper-Bildung bewirken. Dadurch kann die Beurteilung der Titerhöhe erschwert werden. Im allgemeinen ist jedoch folgendes gültig: jeder positive Test, auch bei einem Titer von 1:4, bedeutet eine stattgehabte Infektion mit Toxoplasmen. Eine Berücksichtigung von niederen Titern ist also unerläßlich. Es können schwerste, akute Toxoplasmosen in den ersten Tagen negative Tests aufweisen. Bei frischen Infektionen sind in der ersten und zweiten Woche nach Erkrankungsbeginn Antikörper nur in geringen Mengen nachweisbar. In der dritten und vierten Woche erreicht dann der Antikörperspiegel Titer wie sie bei latenten Infektionen im allgemeinen nicht mehr gefunden werden. In den folgenden Wochen und Monaten halten sich die Titer auf diesem Niveau, steigen manchmal noch etwas an, beginnen manchmal schon langsam abzusinken. In den Monaten danach nehmen die Antikörpertiter dann allmählich ab, um mit mittleren und niederen Titern noch jahrelang, vielleicht zeitlebens nachweisbar zu bleiben. Wahrscheinlich wird die geringe Antikörperbildung durch klinisch bedeutungslose, toxoplasmenhaltige Pseudocysten in einzelnen Organen aufrechterhalten. Inwieweit jedoch die Schwere einer Erkrankung die Titerhöhe beeinflußt, ist ungeklärt. Hohe Titer müssen bei Erwachsenen nicht mit dem aktuellen klinischen Bild in Beziehung stehen, weil der Infekt gewöhnlich latent verläuft. Wieder anders ist das Verhalten der Antikörper bei Kindern als bei Erwachsenen.

Bei der konnatalen Toxoplasmose von Säuglingen im zweiten Lebenshalbjahr und Kleinkindern besteht meist ein kausaler Zusammenhang von klinischem Bild und Titerhöhe. Meist manifestiert sich die Infektion bei ihnen auch. Infolge der fetalen Infektion hat die Antikörperbildung bereits intrauterin einen erheblichen Grad erreicht und schreitet nach der Geburt weiter fort. Der Titer bleibt daher gleich hoch oder steigt noch an und zeigt erst eine Abfalltendenz hauptsächlich vom Ende des ersten bis zum vierten Lebensjahr hin. Zu beachten ist noch, daß bei frühzeitiger intrauteriner Infektion mit schwersten Zerstörungen ein niedriger Antikörpertiter eine Folge der bereits abgesunkenen Titerbewegung sein kann. Es können daher auch niedrige Titer kurz nach der Geburt beweisend sein für eine konnatale Toxoplasmose. Niedrige Antikörpertiter bei Säuglingen können außerdem bestehen durch diaplacentare Übertragung von Antikörpern von der Mutter auf das Kind. Der Titer dieser Antikörper entspricht bei der Geburt etwa dem der Mutter. Innerhalb des ersten Lebensjahres verschwinden diese Antikörper wieder aus dem kindlichen Blut. Aus diesen Darstellungen geht hervor, welche Bedeutung dem SF-Test in der Toxoplasmosediagnostik zukommt. Folgende Fehlerquellen sind zu beachten: im toxoplasmahaltigen Aszites können sich Stoffe entwickeln, die die Färbung der Toxoplasmen verhindern. Seine Zusammensetzung übt einen hemmenden oder fördernden Einfluß auf die Titerhöhe aus. Stärkere Verdünnungen des Peritonealexsudats bewirken eine Steigerung der Reaktionstiter. Im Aktivatorserum kann die aktivierende Kraft des akzessorischen Faktors schwanken. Vor allem ist von Bedeutung, daß in verschiedenen Verdünnungsreihen verschiedene Titer entstehen, die sich nicht miteinander vergleichen lassen.

Nicht ganz so empfindlich wie der SF-Test, vor allem sehr von der Zubereitung ihres Antigens abhängig, ist die Komplementbindungsreaktion. Besonders die niederen Titer des SF-Tests werden nicht alle von der KBR erfaßt. Eine positive KBR kommt niemals bei negativem SF-Test vor, wohl aber niedrige SF-Titer mit einer negativen KBR. Dies spielt besonders bei der ätiologischen Klärung eines Schadens durch konnatale Toxoplasmose eine große Rolle, nicht so sehr bei der Klärung einer frischen Infektion; denn gerade solche Schadensbilder haben gewöhnlich niedere Titer, ebenso die latenten und subklinischen Infektionen des Erwachsenen. Die KBR wird nach der klinischen Ausheilung einer Toxoplasma-Infektion wieder negativ, während der SF-Titer wahrscheinlich lebenslang im Serum erhalten bleibt. Außerdem kann es bei der KBR trotz genauer Durchführung der Reaktion mit gutem Antigen zu einem Versagen des ganzen Versuches kommen. Die meisten Autoren empfehlen daher die KBR nur in Verbindung mit einer zweiten Testmethode zu verwenden, entweder mit dem SF-Test oder mit dem Hauttest. Nicht anzunehmen ist, daß toxoplasma-positive Seren unspezifisch positiv reagieren wie bei der WAR-KBR. Gute diagnostische

Ergebnisse liefert der Hauttest, der auch relativ einfach durchzuführen ist, vor allem in Krankenhäusern, denen kein Speziallabor zur Verfügung steht. Seine Verlässlichkeit hängt ebenso wie bei der KBR von der Qualität seines Antigens ab. Der Einwand, der gegen ihn erhoben wird, nämlich, daß durch die Antigenzufuhr eine Steigerung des Antikörpertiters bei positiven Personen bewirkt wird, wird im allgemeinen nicht als schwerwiegend angesehen. Denn die Titersteigerungen sind nicht so groß, daß die Titerkurve eine akute Infektion vortäuschen könnte. Außerdem ist der Hauttest in den ersten Wochen nach der Infektion, in der Zeit der niederen Titer, noch negativ und wenn sich die Allergie eingestellt hat, sind die Titer bereits so hoch, daß eine geringfügige Steigerung keine große Rolle mehr spielt. Negative Personen werden durch solche Antigenzufuhren niemals positiv. Zu beachten ist, daß Säuglinge noch keine genügende Allergie entwickelt haben, so daß sie negative Hautreaktionen zeigen und doch mit Toxoplasmen infiziert sein können. Eine hinreichende Allergie tritt erst im Alter von neun Monaten auf. Bei schwersten Idioten ist eine Störung im Ablauf der Hautteste möglich, so daß fälschlich negative Resultate entstehen können. Dies kann auch der Fall sein bei älteren und kachektischen Personen mit Atrophie der Haut. Da sich eine positive Hautallergie erst nach ausreichender Antikörperbildung entwickelt, ergibt sich -zeitlich gestaffelt- folgende Reihenfolge der serologischen Reaktionen: positiver SF-Test -positive KBR- positiver Hauttest. Im Gegensatz zur KBR soll die Fähigkeit im Hauttest positiv zu reagieren, ähnlich wie beim SF-Test, lebenslang erhalten bleiben.

Der Neutralisationstest hat heute im allgemeinen nur mehr historische Bedeutung, da er sehr teuer ist und nur ungefähre, relative und nicht reproduzierbare Resultate liefert.

Noch zu nennen bleibt der Hämagglutinationstest, der 1957 von JACOBS und LUNDE -nach negativen Versuchen von CATHIE im Jahre 1954- bekannt gemacht und von anderen Autoren weiter untersucht worden ist. Dieser Test soll ähnliche Ergebnisse wie der SF-Test liefern, hat sich aber bis heute noch nicht in der serologischen Routinediagnostik eingebürgert.

Zur Differenzierung einer Toxoplasmose-Erkrankung gelten folgende diagnostische Regeln:

1. niedriger SF-Titer, KBR und Hauttest negativ = frische Infektion.
2. hochpositive SF- und KBR-Titer bei negativem Hauttest = Infektionstermin liegt bereits mehrere Wochen zurück.
3. hochpositive SF- und KBR-Titer mit positivem Hauttest = hochaktive Toxoplasmose, Infektionstermin liegt meist mehrere Monate zurück.
4. niedrigpositive SF-Titer, negative KBR, positiver Hauttest = alte "latente" Infektion.

Eine völlige Eliminierung aller Erreger aus dem Organismus nach einer akuten Infektion mit negativen Seroreaktionen scheint nach dem bisherigen Erfahrungen selten zu sein. Ob positive Antikörperreaktionen als Ausdruck einer natürlichen Immunität gegen jede neue Infektion zu werten sind, ist vorläufig noch ungewiß.

In der Listeriose-Diagnostik besitzen die jeweiligen serologischen Verfahren eine nicht zu unterschätzende Bedeutung, da der Kulturversuch auf Listeriose-Erreger häufig mit Schwierigkeiten verbunden ist. Vor allem auf dem Gebiet der retrospektiven Diagnostik überstandener Infektionen, ferner bei bakteriologisch nicht diagnostizierbaren akuten, häufiger noch bei chronischen Erkrankungen und bei epidemiologischen Untersuchungen. Der Nachweis von Antikörpern bedeutet eine stattgehabte Infektion mit Listerien. Fehlen von Listeria-Titern bei mehreren Kontrollen spricht gegen eine Infektion mit diesen Keimen. gegen deren Antigene der menschliche Organismus relativ leicht Agglutinine bildet.

Am häufigsten wird die WIDAL-Reaktion verwendet. Allerdings war es bisher wegen der Verschiedenheit der Untersuchungsergebnisse nicht möglich einheitliche Richtlinien für die Bewertung der Befunde zu entwickeln. SEELIGER beobachtete bei bakteriologisch gesicherten oder klinisch Listerioseverdächtigen Erkrankungen wiederholt O- und H-Titer zwischen 1:320 und 1:2560. Umstritten und unklar ist die Bedeutung der Häufigkeit von Listeria agglutinierenden Antikörpern im Serum gesunder Menschen. SEELIGER fand hier Agglutinine gegen Listeria-Typen, meist in Verdünnungen von 1:80. Die infolge dieser Häufigkeit sich erhebende Frage nach der Bedeutung und Spezifität läßt sich noch nicht sicher beantworten. Mit einer zu großen Empfindlichkeit des Verfahrens ist die Vielzahl der positiven Befunde auch nicht zu erklären. Am wahrscheinlichsten ist die Annahme, daß die Ursache in den Seren selbst liegt; denn die Agglutinine lassen sich durch Absättigung mit Listeria-Antigen restlos entfernen. Auch sind sie in verschiedenen Lebensaltern nicht in gleicher Menge vorhanden, denn die Seren von Neugeborenen und Säuglingen reagieren meist negativ. Ob im Verlauf anderer Erkrankungen Heteroagglutinine gegen Listeria-Antigen auftreten, ist noch nicht geklärt. Es muß ferner auch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß die Besiedlung des Körpers mit an sich banalen Keimen zur Ausbildung von Antikörpern führt, die auch Listeria-Antigen agglutinieren können. Hier ist zu erwähnen, daß bestimmte Enterokokken-Stämme der Lancefield-Gruppe D Teilantigene mit Listerien gemeinsam haben. Weiterhin besteht die Möglichkeit, daß noch andere Antigengemeinschaften bestehen, die nach Bildung von humoralen Antikörpern Heteroagglutinationen verschiedener Keimarten bewirken. We-

gen diesen Unsicherheitsfaktoren ist die Spezifität der Erkrankung nur dann gesichert, wenn der Erreger selbst nachgewiesen werden kann. Von zahlreichen Autoren wird der Versuch der Serodiagnostik der Listeriose mittels der Agglutinationsreaktion skeptisch beurteilt. Doch gelten im allgemeinen Agglutinationen von O- und H-Antigenen bei Serumverdünnungen von 1:320 als beweisend, auch bei fehlendem Erregernachweis, da durch Untersuchungen erwiesen ist, daß bei Listeria-Infektionen nicht selten hohe O- und H-Titer auftreten. Beweisend sind auch isolierte O-Titer. Den Grenzwert stellen Titer von ungefähr 1:160 dar. Allerdings sind auch niedrige Listeria-Titer nicht ohne Bedeutung. Aus unbekannten Ursachen erfolgt in manchen Fällen nur eine geringe oder keine Agglutininbildung. Es besteht weiterhin die Möglichkeit, daß die niedrigen Titer auf eine schon längere Zeit zurückliegende Infektion hinweisen, ähnlich den Titerwerten beim SF-Test in der Toxoplasmose-Diagnostik, vorausgesetzt, daß die Reaktion wirklich spezifisch ist. Am einfachsten ist die Bewertung, wenn im Verlauf einer auf Listerioseverdächtigen Erkrankung hohe Listeria-Titer auftreten, die noch weiter ansteigen und bei Heilung absinken. Der Antikörper-Nachweis gelingt jedoch frühestens nach 7-10 Tagen nach dem Ausbruch der Erkrankung, da dann erst die Agglutinine nachweisbar werden. Bei der Infektion der Mutter während der Schwangerschaft können wie bei der Toxoplasmose nach der Geburt des Säuglings bei diesem die Antikörper in der gleichen Titerhöhe nachgewiesen werden wie bei der Mutter.

Eine besondere Bedeutung kommt den serologischen Untersuchungen bei der Abgrenzung der Listeria-Monocyten-Angina von anderen infektiösen Mononukleosen zu. Im Serum von Patienten mit infektiöser Mononukleose treten - wie PAUL und BUNNELL erwiesen haben - häufig Agglutinine gegen rote Blutkörperchen des Schafes auf, deren Nachweis in Serumverdünnungen von 1:64 und darüber in der Diagnostik bedeutend wurde. Dagegen kann weder der Protein-, noch der Lipoid-, noch der Polysaccharidanteil von Listeria monocytogenes Schaferythrocyten agglutinieren. Allerdings treten bei manchen Patienten mit infektiöser Mononukleose während des Krankheitsverlaufs Listeria-Titer auf und steigen um mehrere Verdünnungsstufen an.

Bei Untersuchung von 20 Krankheitsfällen ergaben sich aufgrund des PAUL-BUNNELL-Testes und der Listeria-Agglutination drei Gruppen:

Unterteilung der infektiösen Mononukleose durch serologische Untersuchungen (nach STANLEY); entnommen aus: SEELIGER, Listeriose.

<u>Gruppe</u>	<u>PAUL-BUNNELL-Test</u>	<u>Listeria-Agglutination</u>	<u>Prozentsatz</u>
A	positiv	positiv	35
B	positiv	negativ	35
C	negativ	negativ	30

STANLEY schloß daraus, daß die Erkrankungen der Gruppe A vielleicht auf eine Infektion mit *Listeria monocytogenes* zurückzuführen sind. Bei einer Anzahl von Erkrankungen unter dem Bild der infektiösen Mononukleose müssen also Listerien als Erreger angenommen werden. Rückschlüsse auf die Ätiologie der Mononukleose dürfen aber nur gemacht werden, wenn z.B. die PAUL-BUNNELL-Reaktion oder der Listeria-WIDAL allein in diagnostischen Verdünnungen positiv ausfällt. Zu erwähnen ist noch, daß man nicht selten in Seren Listeriose-verdächtiger Patienten einen positiven Ausfall des SF-Testes findet und umgekehrt. Soviel man weiß, beruht dies aber nicht auf einer gegenseitigen Beeinflussung der Seroreaktionen durch Listeria- bzw. Toxoplasma-Antigen, sondern es dürfte sich bei der weitgehend ähnlichen Epidemiologie und Epizootologie der beiden Erreger um Doppelinfektionen handeln. Infolge der Schwierigkeiten, die sich bei der Bewertung von Listeria-Agglutinationstitern ergaben, verwendete man daraufhin auch in der Listeriose-Serologie eine KBR, nachdem man mit diesem Verfahren auch bei anderen Zoonosen (z.B. Toxoplasmose) gute Erfahrungen gemacht hatte,

Komplementbindungsreaktion

Im Vergleich zu der großen Zahl positiver Agglutinationsbefunde findet man nur selten eindeutig positive Reaktionen bei der KBR, wenn ein gemischtes Material von Normal- und Patientenserum geprüft wird. Stark positive Reaktionen (+++ - und ++++ - Reaktionen) finden sich fast ausschließlich bei gesicherten Listeriosen. Die Titer liegen dabei bedeutend niedriger als die homologen Agglutinationstiter und übersteigen fast nie Werte von 1:80. Eine positive KBR in Serumverdünnungen von 1:10 und höher ist als Zeichen einer bestehenden bzw. durchgemachten Infektion zu werten. Zweifelhafte oder nur schwach positive Reaktionen in niedrigen Serumverdünnungen verdienen keine besondere Beachtung. Die KBR kann bei hohen Agglutinationstitern negativ verlaufen, das Umgekehrte wurde jedoch nie beobachtet. Die Titerhöhe wird maßgeblich vom Zeitpunkt der Untersuchung beeinflusst. Komplementbindende Antikörper sind manchmal nur kurzfristig nachweisbar und sinken nach klinischer Heilung relativ schnell ab oder verschwinden ganz. Aus den Titern beider Reaktionen kann geschlossen werden, ob eine Infektion zum Zeitpunkt der Untersuchung noch besteht. Wahrscheinlich ist dies bei positivem Ausfall der KBR in hohen Verdünnungen. Es ist auch möglich, daß die Agglutinationstiter nach dem Negativwerden bzw. Absinken der positiven KBR-Werte noch ansteigen. Die Agglutinine bleiben auch noch über Jahre nachweisbar. Aufgrund der Befunde kann man annehmen, daß die komplementbindenden und agglutinierenden Antikörper nicht einheitlich sind und damit auch verschiedene Bedeutung ha-

ben. Wenig wird in der serologischen Diagnostik der Listeriose die Präzipitationsreaktion verwandt. Es ließ sich nämlich am künstlich immunisierten Tier zeigen, daß Präzipitine gegen die bakteriellen Polysaccharide von allen Antikörpern zuletzt und in der geringsten Menge auftreten. Intrakutanteste mit Listeria-Antigen brachten zweifelhafte Ergebnisse, sie wurden bisher auch nur selten ausgeführt.

IV SYMPTOMATOLOGIE DER KRANKHEITSBILDER

Die Symptomatologie der Toxoplasmose ist sehr vielgestaltig. Die subklinisch verlaufenden Infektionen, die auch latent weiterbestehen können, dürften zu den häufigsten Verlaufsformen der erworbenen Toxoplasmose - vor allem des Erwachsenen- zählen. Die Toxoplasmen können dabei unbekannt lange Zeit abgeschlossen, aber lebend und infektiöstüchtig im Organismus vorhanden sein. Die Erreger finden sich bei solchen Fällen gewöhnlich immer in Muskelfasern, meistens im Herzmuskel. Aus diesen Befunden läßt sich auch die Vielzahl der positiven Antikörper-Titer in der Bevölkerung erklären. Irgendwelche Symptome treten bei dieser Form der Erkrankung gewöhnlich nicht auf, gelegentlich einmal in der Art grippaler Infekte, die aber ganz uncharakteristisch sind.

Eine weitere Erscheinungsform der Toxoplasmose ist die Lymphadenopathie. Dabei ist die Lymphknotenschwellung meist das im Vordergrund stehende oder sogar einzige Symptom. Prädilektionsstellen sind die Lymphknoten der Hals- und Nackenregion. Der Häufigkeit nach werden dann die Axillardrüsen, wesentlich seltener die Leistendrüsen und nur in Einzelfällen auch die Hilusdrüsen befallen. Der mesenterialen Lymphdrüsentoxoplasmose scheint beim Menschen auch eine gewisse Bedeutung zuzukommen. Die Infektion verläuft gutartig, manchmal sind noch leichte Symptome von seiten anderer Organe zu beobachten. Der generalisierte Lymphdrüsenbefall ist von Fieber begleitet und nicht selten tritt im Initialstadium ein makulo-papulöses Exanthem auf. Der Infektionstermin läßt sich meist nicht eindeutig festlegen (ungefähr eine Woche). Fehlen Nebensymptome so läßt sich nicht sagen, ob die Lymphadenitis früh oder spät nach der Infektion auftrat. Halsschmerzen und Angina als Prodromalerscheinungen kommen selten vor. Die Drüsen bleiben in vielen Fällen wochen- und monatelang vergrößert. Die histologischen Veränderungen bieten in manchen Fällen differentialdiagnostische Schwierigkeiten, als sich BOECKsches Sarkoid, Retothelsarkom und

manche Formen der Lymphogranulomatose nicht immer sicher ausschließen lassen. Im allgemeinen sind jedoch die histologischen Befunde einigermaßen charakteristisch und die Diagnose läßt sich vor allem noch durch serologische Untersuchungen sichern. Erythropoese und Thrombopoese zeigen im peripheren Blutbild keine Veränderungen. Die Leukocytenzahl ist hauptsächlich nur bei schweren Fällen von fieberhaften, generalisierten Drüenschwellungen erhöht. Ein bis drei Wochen nach der Infektion läßt sich in vielen Fällen eine Lymphocytose beobachten. Das Knochenmark scheint bei der akuten Toxoplasma-Lymphadenitis nicht in dem Maße beteiligt zu sein, wie man es von der Mononukleose her kennt. Der Serumantikörperspiegel sinkt nach Abklingen der Lymphadenitis deutlich ab, wenn sich keine Toxoplasmen in anderen Organen abgesiedelt haben. Die PAUL-BUNNELL-Reaktion fällt bei Toxoplasma-Infektionen negativ aus.

Relativ selten ist die vollentwickelte, erworbene Toxoplasmose, die eine sehr schwere, hoch fieberhafte Erkrankung darstellt. Entsprechend der hämatogenen Aussaat der Erreger zeigt sie Erscheinungen von seiten aller möglichen Organe. Je nach den Zufälligkeiten der Keimeinschwemmung und -ansiedlung steht das eine oder das andere Organ im Vordergrund des klinischen Bildes. Ferner können auch Organe betroffen sein, die bei den Patienten zu keinen feststellbaren Symptomen führen.

Vor dem Auftreten der ersten akuten Krankheitszeichen liegt gewöhnlich schon eine Periode allgemeinen Krankheitsgefühls mit Müdigkeit, Mattigkeit und Anorexie. Während dieses Stadiums, das einige Tage bis Wochen dauern kann, meist ohne Fieber verläuft, treten verhältnismäßig häufig Muskel- und Gelenkschmerzen auf, besonders in den Beinen und am Rücken. Häufig sind auch vor dem Ausbruch der Krankheit Durchfälle zu beobachten. Dann tritt, manchmal unter Schüttelfrost, hohes remittierendes oder intermittierendes Fieber auf, das sehr lange -bei günstig verlaufenden Fällen bis zu drei Wochen- anhält und sich durch Antibiotika nicht beeinflussen läßt. Gleichzeitig mit dem Fieber tritt ein Exanthem auf, das aus hellroten bis blaßrosa Flecken und Papeln besteht, jedoch nie Bläschen zeigt. Es findet sich am Stamm und den Extremitäten, juckt nicht oder nur wenig, seine Ursache sind Toxoplasmaeinschwemmungen in die Haut. In den Effloreszenzen können Toxoplasmen nachgewiesen werden. Dies und der Umstand, daß das Exanthem fast immer am Beginn der Generalisation gleichzeitig mit Fieber auftritt, läßt es als Ausdruck eines plötzlichen, massiven Einbruches der Erreger in die Blutbahn erscheinen. Nicht lange nach dem Exanthemausbruch treten verschiedenartige Erkrankungen der großen inneren Organe in vielerlei Kombinationen auf.

Zunächst sei auf die Toxoplasmose der Thoraxorgane hingewiesen. Die toxoplasmatische Erkrankung der Lungen verläuft unter dem Bild einer disseminierten, interstitiellen Pneumonie. Die Toxoplasmen dringen von den Bronchiolen

und Alveolarwänden her in das interstitielle Gewebe ein und bewirken zunächst Exsudation und Ödembildung. Es entsteht eine diffuse, hämorrhagische Alveolitis, peribronchial entwickeln sich aus entzündlichen Knötchen bronchopneumonische Herde. Die intrapulmonale Ausbreitung der Erreger erfolgt sehr rasch. Offenbar kommt es aber nur im Finalstadium schwerer Infektionen zu ausgedehnten intrapulmonalen Prozessen. Das pneumonische Geschehen geht vom interstitiellen Gewebe aus, wo sich granulomatöse Entzündungsherde bilden. Das Röntgenbild zeigt unregelmäßige, fleckförmige Verschattungen, während der physikalische Befund sehr gering ist. Beim Erwachsenen scheint die pulmonale Toxoplasmose eine untergeordnete Rolle zu spielen, beim Kleinkind oder Säugling ist sie möglicherweise ernster zu bewerten.

Häufiger als das Lungengewebe scheint die Herzmuskulatur befallen zu sein. Dies führt zu einer disseminierten, interstitiellen Myocarditis. Die Parasiten finden sich hier vor allem innerhalb der Herzmuskelfasern. Neben der Infiltration besteht auch Nekrose einzelner Herzmuskelfasern, ferner toxoplasmenhaltige Pseudocysten ohne irgendwelche zelluläre Infiltrate. Ob es eine monosymptomatische Verlaufsform mit isolierter Herzerkrankung gibt, ist noch nicht erwiesen. bemerkenswert ist aber, daß auch bei symptomlos verlaufenden Infektionen Toxoplasma-Pseudocysten in den Herzmuskelfasern gefunden werden. Die klinischen und elektrokardiographischen Befunde sind wie bei anderen Myocarditiden. Überleitungsverzögerungen und Veränderungen des Kammerkomplexes spielen offenbar keine große Rolle. Endocarditiden kommen bei der Toxoplasmose nicht vor, ob das Pericard befallen wird, ist unsicher.

Grundsätzlich gleiche Veränderungen wie im Herzmuskel findet man in der quergestreiften Muskulatur bei der toxoplasmabedingten Myositis. Auch hier liegt eine disseminierte, nekrotisierende Entzündung vor. Bemerkenswert ist dabei, daß die Myositis mit ihren Muskelbeschwerden dem akuten Beginn der generalisierten Erkrankung gewöhnlich vorausgeht. Die typische Titerkurve ist unabhängig von den Muskelsymptomen vor Ausbruch der Krankheit. Die Titerkurve hat eine zeitliche Beziehung nur zum Ausbruch der akuten Erkrankung.

Abdominale Symptome kommen bei der erworbenen Toxoplasmose vor, sind jedoch weniger bedeutend und auch viel seltener als bei der angeborenen. Klinisch bestehen bei den Patienten uncharakteristische Leibschmerzen. Bei Befall der Leber kann eine interstitielle, granulomatöse, nekrotisierende Hepatitis auftreten. Oft findet sich eine vergrößerte, druckschmerzhaft Leber, auch die Milz kann geringfügig vergrößert sein. Niemals findet sich eine ausgeprägte Gelbsucht. Zu erklären ist dies durch den zunächst rein interstitiellen Entzündungsprozeß. Der Serumbilirubinspiegel zeigt aller-

dings mitunter lange vorher eine geringe Erhöhung. Häufig beginnt die Abdominaltoxoplasmose unter dem Bild einer an- oder subikterischen Hepatitis. Bei jungen Menschen zeigt sich öfters Bilirubinämie, vermehrte Hämolyse tritt nicht auf. Unbekannt ist, ob eine Cirrhose entsteht. Man weiß lediglich, daß die Hepatitis gern chronisch verläuft, inwieweit dann eine Cirrhose entsteht ist nicht geklärt, wenn auch wahrscheinlich.

Ansiedlungen von Toxoplasmen in der Niere können zu Albuminurie, Hämaturie und Zylindrurie führen.

Eine häufig das Gesamtbild bestimmende, meist letztlich den Tod verursachende Organmanifestation der erworbenen Toxoplasmose ist die Meningoencephalomyelitis, wobei meist die Encephalitis im Vordergrund steht. Es handelt sich um eine disseminierte, nekrotisierende Entzündung, die bevorzugt das Ependym und die ventrikelnahen Bezirke befällt. Dabei werden Mikrogranulome gebildet, die in allen Markabschnitten vorkommen. Während jedoch die congenitale toxoplasmatische Encephalitis zu intracerebralen Verkalkungen führt, ist dies bei der des Erwachsenen nicht der Fall. Klinisch abortive Encephalitiden scheinen besonders im Kindesalter vorzukommen. Wahrscheinlich führen akute Zerstörungen beim ausdifferenzierten Gehirn des Erwachsenen viel eher zum Tode als beim Neugeborenen- und Säuglingsgehirn, so daß höhergradige Zerstörungen nicht mehr erlebt werden. Die klinische Symptomatologie der Encephalitis ist sehr unterschiedlich. Man sah Paresen der Hirnnerven, bulbäre Sprachstörungen, einseitige Herdsymptome mit spastischen Paresen und positiven Pyramidenbahnzeichen, verschiedene Formen von Hyperkinesen, choreatische und athetoide Bewegungen, sowie Krämpfe. Auch psychische Veränderungen, wie paranoide Verstimmungszustände, Verlangsamung der gedanklichen Abläufe, Somnolenz, Reizbarkeit, Verwirrheitszustände und sogar psychotische Reaktionen wurden beobachtet. Es scheint jedoch, daß cerebrale Komplikationen bei erworbener Toxoplasmose im allgemeinen nur vorübergehend auftreten. Wie weit flüchtige Toxoplasma-Encephalitiden nachhaltige Störungen, etwa Kopfschmerzen, Schwindel und Neigung zu vegetativen Störungen verursachen können, läßt sich nicht beantworten. Es muß aber mit dieser Möglichkeit gerechnet werden.

Grundsätzlich können sich Toxoplasmen in jedem Organ ansiedeln und zu interstitiellen Entzündungen führen. Steht ein Organ mit seiner Symptomatik im Vordergrund, so liegt nach THALHAMMER eine oligosymptomatische, erworbene Toxoplasmose vor. Zum Beispiel kann eine Myocarditis, Encephalitis oder Pneumonie das Krankheitsbild beherrschen.

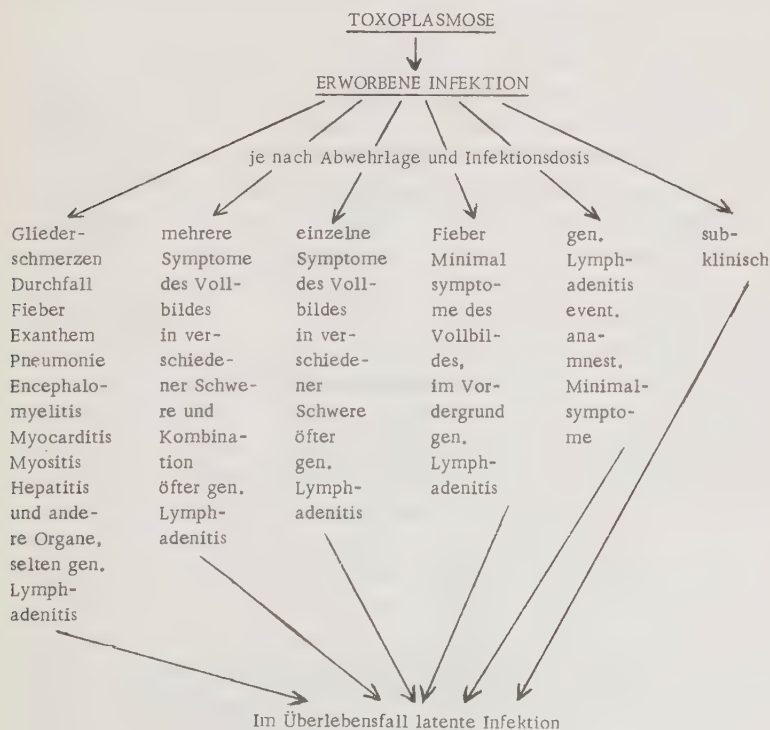
Auf einen Zusammenhang von obliterierenden Angioorganopathien mit Toxoplasmose ist ebenfalls noch hinzuweisen.

Eine Sonderstellung nimmt die Toxoplasmose des Auges ein. Gesichert ist, daß

die erworbene Toxoplasmose zu Chorioretinitis, Optikusneuritis, Iridocyklitis und Konjunktivitis führen kann. Die Augenerkrankungen treten zum Teil gleichzeitig mit einer Allgemeinerkrankung auf, dabei sind bei den serologischen Untersuchungen hohe Titer zu erwarten. Andererseits können Augenerkrankungen auch nach einer Infektion als Ausdruck eines lokalen Rezidivs auftreten. Hornhaut, Linse und Glaskörper nehmen am Prozeß primär nicht teil, können aber durch die Erkrankung benachbarter Teile in Mitleidenschaft gezogen werden.

Lokale Rezidive ohne Wiederkehr von Allgemeinsymptomen kommen vor als Folge eines Aufbrechens einzelner Pseudocysten.

Schema der postnatal erworbenen Toxoplasmose
(entnommen aus O. THALHAMMER, Toxoplasmose bei Mensch und Tier)



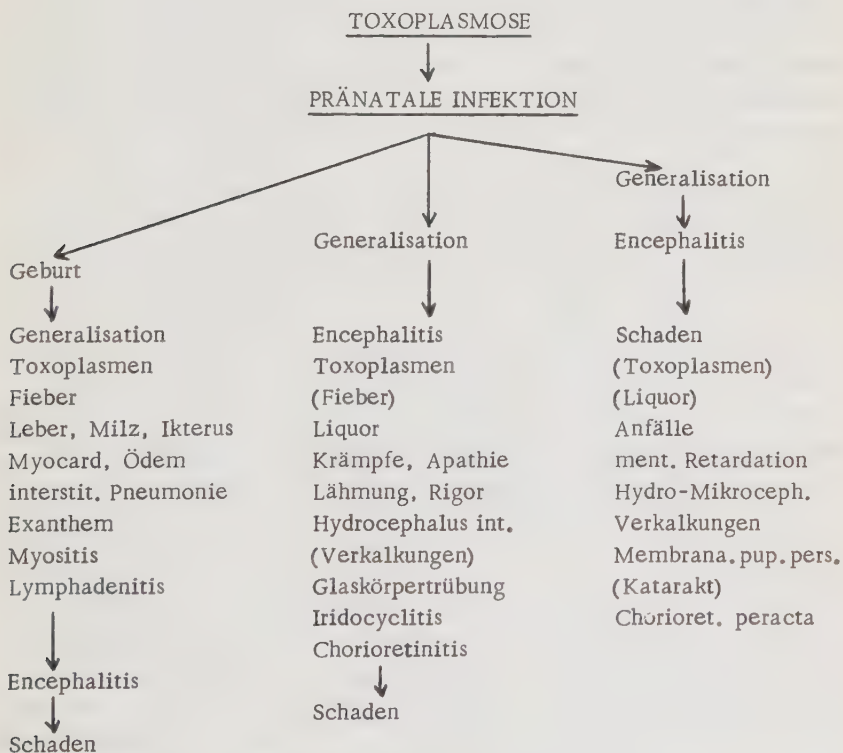
Besondere Probleme wirft eine Toxoplasmose-Erkrankung auf, wenn sie im Verlauf einer Schwangerschaft auftritt. Hierbei kann es -muß aber nicht unbedingt- durch die Mutter zu einer Infektion der Frucht mit schweren Folgen kommen. In der Regel treten dabei bei der Mutter während der Gravidität keine Krankheitssymptome auf, gelegentlich leichte Erkältungserscheinungen, Katarrh und Fieber. Bei Müttern von Frühgeborenen mit Toxoplasmose gilt diese Regel allerdings nicht, denn hier treten meist doch klinische Erscheinungen auf. Das Eindringen der Toxoplasmen in die kindlichen Organe erfolgt während der Parasitämie über das Zottenepithel der Placenta. Eine Besiedlung der Placenta durch die Erreger ist beim Menschen schon am Ende der Embryogenese und zu Beginn der frühen Fetalperiode möglich. Die Infektion der Frucht erfolgt in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft, etwa zu Beginn oder in der Mitte von mens VI kann der Übertritt der Toxoplasmen auf die Frucht erfolgen und dann ständig. Außer der Infektion der Frucht ist es denkbar, daß es durch die Toxoplasmaansiedlung und Entzündung im mütterlichen Teil der Placenta zu Funktionseinschränkungen kommt und der Embryo so in eine Mangelkrankheit gerät. Je früher die Übertragung der Parasiten auf den Feten erfolgt, desto stärker sollen nach der Geburt encephalitische Symptome in den Vordergrund treten. Je später die kindliche Infektion erfolgt, desto ausgeprägter sind Erkrankungen der visceralen Organe. Ob eine Infektion der Frucht auch bei mehreren aufeinanderfolgenden Schwangerschaften durch Platzen von Pseudocysten mit daraus sich ergebender Parasitämie möglich ist, ist umstritten. THALHAMMER, KABELITZ und andere Autoren lehnen diese Vorstellung im allgemeinen ab. Nur wenn die Mutter während der Gravidität an einer akuten Infektion erkrankt und dabei eine Parasitämie durchmacht, ist eine Übertragung auf den kindlichen Organismus möglich. Nach neueren Untersuchungen soll jedoch in einzelnen Fällen eine wiederholte Infektion der Frucht während einer späteren Schwangerschaft erfolgen können.

Kommt es durch eine Infektion des Feten zu einer konnatalen Toxoplasmose, so kann diese unter verschiedenen Erscheinungsbildern auftreten. Einmal stehen mehr Symptome von seiten der visceralen Organe im Vordergrund -dies ist vor allem bei Frühgeburten der Fall- dann wieder beherrschen zentralnervöse Erscheinungen, vorwiegend in Form einer Encephalitis, das Bild. Meist erst im Verlauf der ersten Lebensmonate nach der Geburt zeigen sich die Schadensbilder, die durch Toxoplasma-Infektion verursacht wurden. Hierbei gilt im allgemeinen die Regel, daß Hirnschäden um so später erkannt werden, je leichter sie sind. Zum Teil ist dies darin begründet, daß gewisse Störungen erst eine bestimmte Zeit nach der Hirnschädigung auftreten. Je kürzer das Zeitintervall ist, um so schwerer ist im allgemeinen der Schaden. Die Verschiedenheit der Symptomatologie läßt sich damit erklären, daß jede intrauterine Toxoplasmose eine generalisierte Erkrankung zahlreicher Organe darstellt, bei der je nach

der zufälligen Einschwemmung von Keimen die Erscheinungen verschieden ausgeprägt sind. Je nach dem Infektionstermin können nun die einzelnen Symptome schon intrauterin abgeklungen sein und es zeigen sich bei der Geburt verschiedene Heilungsphasen der akuten Erkrankung, wobei am häufigsten Veränderungen an abwehrschwachen, differenzierten Organen zu sehen sind.

Schema der angeborenen Toxoplasmose

(entnommen aus: O. THALHAMMER, Toxoplasmose bei Mensch und Tier)



Fälle von connataler Toxoplasmose im Stadium der Generalisation sind bei ausgetragenen Neugeborenen relativ selten. Zu ihren Symptomen gehören: Leber-

und Milzvergrößerungen, meist miteinander gekoppelt. Als Ursache ist einerseits die Infektion der Organe anzusehen, die in der Leber unter dem Bild einer interstitiellen Hepatitis verläuft, zum Teil ist es als Ausdruck des septischen Krankheitsbildes im Generalisationsstadium zu werten. Sehr früh kann ein schwerer Ikterus auftreten, manchmal auch Aszites. Hinzuweisen ist hier noch auf die besonders bei Frühgeborenen auftretende Blutgerinnungsverzögerung und die Neigung zu Blutungen. Als Folge von Schädigungen des Atem- und Vasomotorenzentrums durch cerebro-meningeale Blutungen zeigen sich Atem- und Kreislaufstörungen, Cyanose. Wie bei der erworbenen Toxoplasmose des Erwachsenen kann eine interstitielle Pneumonie oder Myocarditis -mit Auftreten von Herzgeräuschen- im Vordergrund stehen. Von seiten des Magen-Darmkanals können Beschwerden in Form einer Enteritis auftreten, obwohl granulomatöse Veränderungen im Darm nur bei Frühgeborenen festgestellt werden konnten. Bemerkenswert ist eine Störung der Temperaturregulation im Sinne einer Untertemperatur. Sicher besteht schon eine Encephalitis, die aber von den Symptomen der anderen Organe überdeckt wird. Klingen diese ab, was bei längerer intrauteriner Krankheitsdauer der Fall ist, so treten der Gehirnprozeß und Veränderungen an den Augen in den Vordergrund und beherrschen das klinische Bild.

Der Übergang vom Generalisationsstadium auf die Separation im Zentralnervensystem vollzieht sich allmählich, so daß zunächst noch Restbefunde von seiten der visceralen Organe vorhanden sind. Die Persistenz der Erreger im ZNS wird begünstigt durch eine lokale Abwehrschwäche des Gehirns. Die Menge der Toxoplasma-Antikörper ist in der Zerebrospinalflüssigkeit wesentlich geringer als im Serum. Wie sich aus dem stärkeren Erregerbefall der Meningen bei Frühgeborenen schließen läßt, erfolgt die Infektion über die blutreichen Hirnhäute und die Hirnrinde auf das Hirn, so daß der Encephalitis zunächst eine Meningitis vorausgeht. Im allgemeinen verläuft die toxoplasmatische Encephalitis als disseminierte, nekrotisierende Entzündung, die sich sowohl in der grauen Substanz der Rinde und der Basalganglien als auch in der weißen Substanz abspielt. Es kommt auch eine hämorrhagische Encephalitis mit Nekrose vor. Neben Mikrogliaknötchen um zerstörte Zellen finden sich perivaskuläre Infiltrate aus Leukocyten. Die Gefäße in solchen Infiltraten zeigen Endothelwucherung und Auflockerung, sowie Infiltration der Wände. Häufig sind solche Gefäße verschlossen und geben so Anlaß zu größeren Nekrosen. Diese können solche Ausmaße erreichen, daß das Bild der Porencephalie entsteht. Die nekrotisierenden Entzündungsherde im Bereich des ZNS neigen sehr zu Verkalkungen und stellen ein charakteristisches Symptom der angeborenen Toxoplasmose dar. Obwohl sich auch im Rückenmark entsprechende Veränderungen finden, tritt klinisch eine Myelitis kaum in Erscheinung. In diesem Stadium der Erkrankung

erfährt besonders die Zone um die Ventrikel starke Veränderungen durch nekrotische und verkalkte Granulome. Außerdem fallen in diese Phase der Krankheit der Verschuß des Aquäduktus Sylvii und die Entwicklung eines Hydrocephalus, der wie die intracerebralen Verkalkungen mit zu den führenden Merkmalen der konnatalen Toxoplasmose gehört. Als weitere klinischen Symptome sind an den erkrankten Säuglingen Fütterungsschwierigkeiten, Apathie, Somnolenz, Lethargie, Krämpfe, Opisthotonusstellung und in manchen Fällen Schwankungen der Körpertemperatur zu beobachten. Als Erscheinungen am Auge zeigen sich Entzündungen des N. opticus, Uveitis, Iridocyclitis, Mikrophthalmus.

Schwerer als die Abgrenzung des zweiten Stadiums fällt die Abtrennung des dritten Stadiums beim Kind mit konnataler Toxoplasmose. Der Defektzustand stabilisiert sich, es kommt zu einer Stagnation des Prozesses. Schäden, wie sie nach einer postnatal durchgemachten Encephalitis vorkommen, können auch entstehen, wenn die Encephalitis bereits intrauterin abgeklungen ist und der Prozeß bei der Geburt bereits biologisch inaktiv war. Allerdings läßt sich manchmal nicht sagen, ob eine postnatale Encephalitis so symptomarm verlief, daß die Krankheit erst später an den Schäden erkennbar wurde. Die Folgeerscheinungen können recht verschieden schwere Zustände darstellen. Sie können bereits relativ kurz nach der Geburt auftreten, manchmal aber auch erst lange danach, wenn die Schäden von geringeren Ausmaßen waren. Hirnveränderungen und hirnatrophi sche Bezirke kommen erst mit der Entwicklung und Differenzierung der Großhirnfunktion zur Geltung. Die sogenannte "klassische Trias": Hydrocephalus, intracerebrale Kalkherde, Chorioretinitis stellt mit die hauptsächliche Erscheinungsform der konnatalen Toxoplasmose dar, jedoch können alle drei Symptome sogar bei schwersten Fällen fehlen. Im allgemeinen werden noch folgende Defekte angeführt, die auftreten können: Mikrocephalie, allgemeine Spastizität, spastische Tetraplegien, Hemiparesen, Rigidität, Tremor, Muskelzuckungen und verschiedenartige Krämpfe, Hyperreflexie, Athetose, choreiforme Unruhe, epileptiforme Anfälle, sowie Hirnnervenlähmungen. An funktionellen Schädigungen des Gehirns kommen Imbezillität, Debilität, mentale Retardation, schwerste Idiotie und Enthinnungsstarre bis zu völlig normalen intellektuellen und motorischen Leistungen mit oder ohne Charakterveränderungen vor.

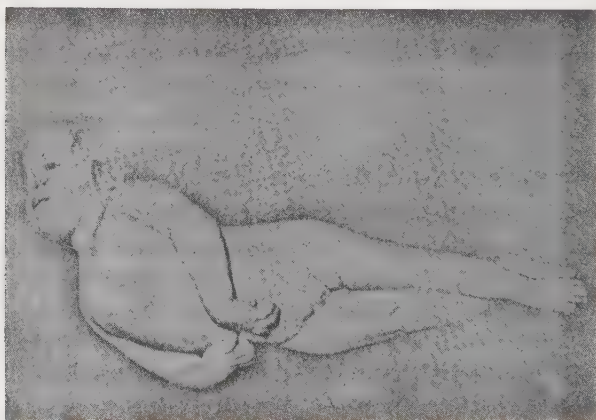
Am Auge treten außer den angeführten Symptomen noch folgende auf: Enophthalmus, Opticusatrophie, Pupillenstarre, Anisokorie, Nystagmus, Strabismus, Blindheit.

Hinzuweisen ist noch, daß es auch bei der konnatalen Toxoplasmose - wie bei der des Erwachsenen - eine oligosymptomatische Form gibt, die wahrscheinlich sehr häufig vorkommt. Die charakteristischen Symptome fehlen meist.

Oft sind es leichte Formen von Toxoplasmoseencephalitiden, die dann unter verschiedenen Formen von Cerebralschäden auftreten und unter Umständen erst Jahre nach der Geburt erkennbar werden.

In der Genese von Bildungsfehlern spielt die Toxoplasmose keine Rolle, obwohl manche Autoren glauben, daß durch sie Spaltbildungen am Rumpf hervorgerufen werden können. GABKA nimmt an, daß der Toxoplasmose in der Genese der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten eine gewisse Bedeutung zukommt. Zahn-anomalien, ebenso Zahnfleischhypertrophien kommen als Folgen einer Toxoplasmoseencephalitis vor.

Endokrine Störungen können als Folge einer Toxoplasmose offenbar auf zentralnervöse Regulationsstörungen, auf primäre Schädigung der endokrinen Drüsen oder auf sekundäre Schädigung der Hypophyse zurückgehen. Unwahrscheinlich ist, daß infolge einer Toxoplasmose Mongolismus entstehen kann, obwohl MACER es für möglich hält, daß das Toxoplasma das Gen verändern kann.



Schwere Enthirnungsstarre mit Opisthotonus. Endzustand einer vermutlich erworbenen Toxoplasmose. (Entnommen aus: O. VIVELL und R. MAAS: Bedeutung der Toxoplasmose als intrauterine und postnatal erworbene Infektion. Mschr. Kinderhk. 110, 1962, Seite 1931.)



Konnatale Toxoplasmose beim Ausgetragenen im Stadium der Separation des Prozesses im Hirn und anschließender Stagnation ohne Stabilisation.

Links im Alter von 7 Monaten, rechts im Alter von 15 Monaten.

(Entnommen: PAUL, J.: Frühgeburt und Toxoplasmose)



Fetale Toxoplasmose im Stadium der Stabilisation des postencephalitischen Zustandes bei einem Frühgeborenen.

(Entnommen: PAUL, J.: Frühgeburt und Toxoplasmose)

Ebenso vielgestaltig wie die Symptomatologie der Toxoplasmose ist auch die der menschlichen Listeriose. Krankheitsbilder mit den verschiedensten Erscheinungsformen können an eine Listeria-Infektion denken lassen. Nach SEELIGER kann man den Verlauf in a) akute bis hyperakute, b) subakute, c) chronisch protrahierte und d) abortive Formen der Erkrankung unterteilen.

Wenn mit einer genügenden Spezifität der serologischen Teste gerechnet werden kann, dann ist die Zahl der abortiven oder symptomlos verlaufenden Listeriose-Infektionen fast ebenso häufig wie bei der Toxoplasmose. Auch hier kann die Erkrankung ohne irgendwelche klinische Zeichen verlaufen, lediglich manchmal von uncharakteristischen Begleiterscheinungen gefolgt. Wie lange die Erreger im Organismus verweilen, ob sie infektionstüchtig bleiben und vielleicht auch eine geringfügige Antikörperproduktion unterhalten, ist nicht geklärt. Die einzelnen Krankheitsbilder sind durch typische Herderscheinungen mit Bildung der Listeria-Granulome bedingt. Je nach der Lokalisation dieser Herde kommt es zu den verschiedenen Erscheinungsformen, das klinische Bild ist vom jeweilig vorherrschenden Organbefall bestimmt. Die Übergänge zwischen den einzelnen Erscheinungsformen sind fließend.

Die wichtigsten Krankheitsbilder teilt SEELIGER folgendermaßen ein: a) anginos-septische Form mit Mononukleose, b) oculo-glanduläre Form, c) septisch-typhöse Verlaufsform, d) Listeriose des ZNS, e) septisch granulomatöse Verlaufsform (Granulomatosis infantiseptica), f) Listeriose in der Schwangerschaft.

KREPLER unterscheidet Organlisteriosen: 1. oculo-glanduläre Form, 2. Listeriose des Nasen-Rachen-Raumes, 3. Listeriose der tiefen Luftwege, 4. Listeriose des Magen-Darm-Traktes, 5. Listeriose des Urogenitaltraktes; drüsenfieberartige Erkrankungen, Infektionen, die durch hämatogene Disseminierung zur Organlisteriose führen und generalisierte miliäre Listeriosen.

Im allgemeinen wird der Einteilung SEELIGERs gefolgt.

Anginos-septische Form mit Mononukleose

Von den meisten Autoren wird *Listeria monocytogenes* als der Erreger von Krankheiten angesehen, die sich weder klinisch noch hämatologisch vom Drüsenfieber unterscheiden lassen. Die Erkrankung entsteht wahrscheinlich nach Art bakterieller Streuungskrankheiten, bei denen sich die Virulenz der Erreger und die Abwehrkräfte die Waage halten, nicht durch eine massive Überschwemmung des Organismus mit Listerien. Keime, die im Reticuloendothel von Leber und Milz und in den Lymphknoten festgehalten werden, können eine "lymphoretikuläre Reaktion" auslösen mit Monocytose.

Klinisch kann diese *Listeria*-Erkrankung als heftige, eitrige oder pseudomembranöse Angina, teilweise unter dem Bild eines Peritonsillarabszesses mit grau-weißen Belägen, Drüsenanschwellungen und Fieber um 38-39 Grad Celsius verlaufen. Sie kann aber auch mit Schüttelfrost, Kopf- und Muskelschmerzen, Fieber, Gesichtshyperämie, Conjunktivitis und Roseolen, vor allem im Bereich

des Gesichts und der Gliedmaßen, beginnen. Weiter kommen Pharyngitis, Sinusitis und Otitis media vor, meist aber nicht isoliert. Lymphknoten sind besonders in der Cervicalgegend vergrößert. Gelegentlich kann Leber- und Milzschwellung auftreten. Im Blutbild zeigt sich eine Leukocytose mit Monocytose. Vorwiegend wird die anginös-septische Form der Listeriose bei Erwachsenen beobachtet und nur gelegentlich bei Kindern. Die klinischen Symptome sind nicht immer vollzählig. Aus Beobachtungen läßt sich schließen, daß auch abortive Verlaufsformen mit und ohne Monocytose, sowie mit und ohne Angina vorkommen, meist in der Art von fieberhaften Infekten. Meningeale Reizerscheinungen bis zu dem Bild einer schweren eitrigen Meningitis können sich an solche Infekte anschließen. Eintrittspforte für die Erreger ist wahrscheinlich der Rachen, wie sich aus dem ausgedehnten Befall mit Affektion der cervicalen Drüsen schließen läßt. Die übrigen Erscheinungen entstehen durch lympho- oder hämatogene Streuung. Die Prognose ist bei der durch Listerien verursachten infektiösen Mononukleose günstig, der Verlauf meist gutartig.

Oculo-glanduläre Form

Als Zeichen einer Allgemeininfektion kann im Verlauf der anginös-septischen Listeriose nicht selten eine Conjunktivitis auftreten. Doch ist hiervon eine lokalisierte, akute bis subakute Entzündung der Bindehäute zu trennen. Diese kann als granulomatöse, eitrige oder follikulär, hypertrophische Conjunktivitis auftreten. Ein Übergreifen der Entzündung auf die Cornea kann dort zur Entstehung von Ulcera führen. In manchen Fällen tritt eine regionäre Lymphadenitis auf, auch Schwellungen der Parotis und Submandibularis können vorkommen. Die Inkubationszeit, die sonst bei der menschlichen Listeriose noch nicht genau erkannt ist, wird mit 3-45 Tagen angegeben, die Krankheitsdauer mit 30-100 Tagen. Im allgemeinen verläuft diese Form der Listeria-Infektion gutartig. Allerdings kann eine lokalisierte Conjunktivitis auch einmal nicht spontan ausheilen, sondern es kann sich eine eitrige Meningitis -vielleicht lymphogen- anschließen, die tödlich endet. Spezifische Agglutinine bilden sich regelmäßig und konnten in Serumverdünnungen von 1:100 bis 1:5000 noch nach Jahren nachgewiesen werden.

Septisch-typhöse Verlaufsform

Hierbei steht eine hochfieberhafte Allgemeininfektion im Vordergrund, anginöse Erscheinungen fehlen gewöhnlich. Die Zahl der berichteten Fälle dieser Listeriose-Erkrankung ist nicht groß, wenn man die Allgemeininfektionen unter dem Bild der Granulomatose nicht zählt. Nicht selten findet sich eine Beteiligung der Lungen in Form einer herdförmigen, eitrigen Bronchopneumonie, einer nekrotisierenden Bronchitis oder einer Bronchitis suppurativa. Auch Pleuritiden können vorkommen. Die Infektion erfolgt wahrscheinlich durch Aspiration von infektiösem Material. Das Bild einer kryptogenen Sepsis bei der Listeriose kann entstehen, wenn eine Infektion von unbekannten Herden (Sinusitis, Otitis) ihren Ausgang nimmt.

Listeriose des ZNS

Die Besiedlung des ZNS ist bei den Listerien vielfach der Ausdruck einer septischen Allgemeininfektion. Durch hämatogene Disseminierung kommt es als Folge einer generalisierten Infektion zum Befall der Hirnhäute, des Gehirns und des Rückenmarks. Die Erreger finden sich dabei außer im Gehirn auch in anderen Organen, wie zum Beispiel in Leber, Milz, Niere, Blut und im Herzmuskel. Die Erkrankung kann aber auch von lokalen Prozessen in Nase, Rachen, Auge und Mittelohr ausgehen durch Verschleppung, bzw. Einwanderung von Keimen. Ferner ist eine isolierte Verlaufsform der Listeriose des ZNS möglich. Von Bedeutung für die Pathogenese sind auch Traumen. Je nach dem Befall entsteht eine Meningitis purulenta oder Encephalitis, gelegentlich auch eine Meningoencephalitis oder auch ein Hirnabszeß. Diese Form der Listeriose kann grundsätzlich in jedem Lebensalter auftreten. Doch hat es den Anschein, daß bei ganz jungen und älteren Menschen meningoencephalitische Erkrankungen häufiger vorkommen als andere Verlaufsformen. Klinisch verlaufen durch Listerien verursachte Meningitiden wie Hirnhautentzündungen anderer Ursache. Serologisch lassen sich hohe Titer, sowie typische Titerkurven beobachten. Liquor-Agglutinine sind nur in niedrigen Verdünnungen nachweisbar. Mononukleäre Elemente, insbesondere große vakuolisierte Zellen, sind ein charakteristisches Merkmal im Liquor einer Listeria-Meningitis. Bemerkenswert ist, daß im peripheren Blut neben einer deutlichen Leukocytose Bilder auftreten, die an eine infektiöse Mononukleose erinnern. Die Erkrankung beginnt nach einem mehr oder weniger ausgeprägten, oft grippeähnlichen Prodromalstadium mit heftigen Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Fieber, zunehmender Nackensteifigkeit, Brechreiz und Erbrechen. Bei vielen Fällen verläuft das Krankheitsgeschehen außerordentlich rasch und führt unter zunehmender Somnolenz, unterbrochen von Erregungszuständen, zum Tode. Wird nicht oder zu spät behandelt, so beträgt die Letalität

allem Anschein nach bis zu 70 %. Nach Überstehen des akuten Krankheitsstadiums kann eine chronische Meningitis auftreten, die sich möglicherweise über mehrere Wochen und Monate hinzieht. Dabei kommt differentialdiagnostisch das Vorliegen einer Meningitis tuberculosa in Betracht. Bei anderen Fällen wiederum beginnt die Erkrankung subakut, schleichend, die Patienten haben kein Fieber und die Symptome sind schwer einzuordnen. Es finden sich als Zeichen der meningealen Reizung Nackensteifigkeit, Opisthotonus, Abschwächung oder atypische Steigerung der Reflexe, Hyperästhesien, Lichtscheu und Muskelzuckungen, ferner encephalitische Erscheinungen wie Schwindel, Brechreiz, heftige Kopfschmerzen, Bewußtseinsstörungen, Lähmungen, Vestibularis- und Sehstörungen. Außerdem wurden Ptosis, Myosis, Anisokorie und Pupillenstarre beobachtet. Auch psychotische Erscheinungen kommen bei der Listeria-Infektion des ZNS vor. Es wurden Depressionen, Sinnestäuschungen, Wahnideen, Zwangsläichen, aufdringliche Handlungen und Aggressivität bei Auftreten der halluzinatorischen Störungen beobachtet. Nicht ganz selten bleiben nach der Heilung der Listeriose des ZNS dauernde Schädigungen zurück. Beim Erwachsenen können es Sprachstörungen, Gedächtnisschwäche, Gehbehinderung, Nervenlähmungen und Ptosis sein.

Septisch-granulomatöse Verlaufsform

Bei der septisch-granulomatösen Verlaufsform handelt es sich um eine Art der Infektion, die vorwiegend Neugeborene und Säuglinge betrifft, seltener den erwachsenen Menschen. Die Erkrankungen beim Erwachsenen können mit und ohne Beteiligung des ZNS verlaufen. Die Symptome sind oft recht uncharakteristisch. Zu Beginn treten Müdigkeit, Schwäche und Appetitlosigkeit auf. Ausgedehnte Ergüsse scheinen bei bestimmten Listeriose-Formen des Erwachsenen pathognomisch zu sein. Es lassen sich Pleura- und Interlobärgüsse, auch Pericardergüsse nachweisen. Leber und Milz können vergrößert sein. Dabei finden sich in der Leber zahlreiche kleine, grauweiße Knötchen, in der Milz können die Knoten bis walnußgroß sein. Gewöhnlich sind die mesenterialen Lymphknoten ebenfalls vergrößert und herdförmig durchsetzt. Der Befall der Leber kann zu einer Hepatitis und auch zu der Entstehung eines Aszites führen. Von seiten des Magen-Darmtraktes treten Beschwerden im Sinne einer Enteritis auf. Die Listeria-Infektion des Urogenitaltraktes kann eine Cystopyelitis oder Urethritis verursachen.

So schwerwiegend wie die Infektion mit Toxoplasmen während einer Schwangerschaft ist auch die mit Listerien. Eine Parallelität ergibt sich auch im Krank-

heitsverlauf. Die Mehrzahl der Mütter Listeriose-kranker Neugeborener gibt keine Erkrankungen während der Gravidität an, zumindest keine solchen, die man für eine Listeriose halten könnte. Die Infektion muß daher meist subklinisch verlaufen und zeigt sich erst in der Erkrankung der Frucht. Zu beachten ist allerdings, daß sich eine Listeriose hinter "grippeähnlichen" Infekten verbergen kann, relativ häufig treten auch die Symptome einer Pyelitis auf. Die Infektion der Frucht dürfte auf verschiedene Weise erfolgen. Es ist ziemlich sicher, daß sie nicht nur diaplacentar über die Blutgefäße erfolgt. Vielmehr deutet vieles daraufhin, daß gelegentlich zuerst das Fruchtwasser intrauterin infiziert wird und der Erreger durch physiologisches Verschlucken von Fruchtwasser aufgenommen wird. Infektionen dürften auch noch intra partum durch Aspiration von Listeria-haltigen Fruchtwasser vorkommen. Es kann hierbei Bronchopneumonie und anschließende Generalisation nachfolgen. Als frühester Infektionstermin des Fetus mit Listerien ist der fünfte Schwangerschaftsmonat nachgewiesen. Befunde von SEELIGER haben jedoch gezeigt, daß Fruchtschädigungen durch Listeria-Infektion auch in früheren Stadien der Gravidität zu erwarten sind. Im Rahmen der fetalen Sepsis entstehen Placentaherde. Noch nicht sicher geklärt ist das zeitliche Intervall zwischen der mütterlichen Infektion und dem Ausbruch der Erkrankung bei der Frucht. Im allgemeinen pflegt dieses Intervall bei bakteriellen diaplacentaren Infektionen relativ lang zu sein. Bei der Listeriose wurden jedoch wiederholt Früh- und Totgeburt unmittelbar im Anschluß an einen akuten fieberhaften Infekt der Graviden beobachtet. Erfolgt die Infektion in einem späteren Stadium der Gravidität, so können abgestorbene Feten wie lebende Kinder geboren werden. Es ist möglich, daß eine Infektion nicht immer akut verläuft, sondern manchmal latent bleibt oder einen chronischen Verlauf nimmt. Manche Kinder machen zunächst einen gesunden Eindruck und erkranken erst später. Nicht ausgeschlossen ist bei der Listeriose, daß sich die Erreger nach überstandener Allgemeininfektion in der Vagina halten und bei erneuter Gravidität die Frucht gefährden können, da bei manchen gesicherten Listeriosefällen anamnestic Fehlgelbungen angegeben wurden. Es hat den Anschein als sei die Listeriose eine der häufigsten infektiösen Ursachen von Totgeburten, Aborten und Fruchtschädigungen. Die Erkrankung des Feten ist klinisch nicht erkennbar. Erst schwere Schädigungen der Frucht führen zum Sistieren der Kindsbewegungen und Aufhören der Herz-töne. Meist erfolgt darauf dann die Fehl- bzw. Frühgeburt. Die durch die intrauterine Infektion zustandekommende konnatale Listeriose kann wie die Toxoplasmose unter sehr verschiedenen Erscheinungen verlaufen. Am häufigsten findet sich beim Neugeborenen das generalisierte Stadium, im Gegensatz zur konnatalen Toxoplasmose, wo mehr die Encephalitis überwiegt.

Im Stadium der Generalisation können alle Organe betroffen sein und die verschiedensten Symptome auftreten. Bei einer anderen Verlaufsform können mehr Krankheitserscheinungen von seiten des ZNS im Vordergrund stehen, im Sinne einer Meningitis oder Encephalitis. Ob ein Überstehen der Infektion während des Embryonalstadiums möglich ist und zu Defektheilungen führt, ist noch nicht ganz geklärt. Cerebrale Entwicklungsstörungen fehlen scheinbar. Es wäre denkbar, daß es zur Ausheilung gekommen ist, bevor cerebrale Läsionen auftreten konnten oder daß die Kinder dieses Stadium nicht mehr erlebt haben. Da aber umgekehrt bei cerebralgeschädigten Kindern ein Anhalt für frühkindliche Listeriose gefunden wurde, verhält es sich wahrscheinlich so, daß intrauterin und extrauterin verlaufende Infektionen überstanden werden, wobei sich die Hirnschäden erst später manifestieren. Sicher werden manche Fälle von Hirnschäden, die auf eine überstandene Listeriose zurückzuführen sind, unter dem Begriff der Encephalitis congenita zusammengefaßt.

Als Granulomatosis infantiseptica wird im klinischen Sprachgebrauch die generalisierte Form der Listeriose beim Säugling und Kleinkind bezeichnet. Sie stellt die wichtigste Manifestation der konnatalen Listeriose beim Neugeborenen dar. Die klinischen Erscheinungen sind uncharakteristisch, die infektiöse Ursache nicht zu erkennen. Meist werden die Symptome als Fruchtwasseraspiration, Ernährungsstörung oder Pylorospasmus gedeutet. Im Vordergrund stehen Störungen der Atmung und des Kreislaufs mit Dyspnoe, apnoischen Anfällen, Cyanose und Nasenflügelatmen. Häufig sind auch Krampfanfälle, Erbrechen, Trinkunlust und Untertemperatur. Von seiten des Magen-Darmtrakts treten häufig Durchfälle auf, wohl auf Grund einer nekrotisierenden, disseminierten Colitis. Am Stamm, besonders in der Rücken- und Lumbalgegend finden sich grauweiße Papeln, die von einem roten Saum umgeben sind. Wenn die Kinder dieses Stadium überleben, tritt häufig eine eitrige Meningitis hinzu, die letal endet. Sind die Säuglinge schon etwas älter, so verläuft die Krankheit oft grippeähnlich mit Husten, Schnupfen und Bronchopneumonie. Röntgenologisch finden sich gelegentlich unscharf begrenzte Fleckschatten, die physikalischen Befunde sind gering. Obwohl die Leber nach dem pathologisch-anatomischen Befund ausgedehnt von graugelben Granulomen durchsetzt ist - ebenso die Milz- sind die beiden Organe palpatorisch nur selten vergrößert und haben meist weiche Konsistenz. Allerdings kann sich ein Ikterus entwickeln, der sich bis zur deutlichen Gelbsucht steigern kann. Außer einer Tachykardie treten am Herzen keine besonderen Symptome auf. Die Störung der Temperaturregulierung, die sowohl als Hypothermie, wie auch als Hyperthermie auftreten kann, ist wahrscheinlich ebenso wie das finale Kreislaufversagen zentral bedingt. Charakteristisch sind multiple Granuloeme an der hinteren Pharynxwand, welche die Diagnose erleichtern können. Differentialdiagnostisch kommen Geburtstraumen und intrakranielle Blutungen in Betracht, die das Bild einer hinzutretenden Listeria-Meningitis ver-

schleiern können.



(Totgeburt). Disseminierte papulöse Knötchen der Haut.
(Entnommen: REISS, H.J.: Die Listeriose)

Damit kommen wir bereits zu einer weiteren Verlaufsform der konnatalen Listeriose, die beim Säugling gewöhnlich als Folge der generalisierten Erkrankung auftritt, zu der Meningitis und weiter zu der Encephalitis, gelegentlich auch zu einer Meningoencephalitis. Der Übergang in dieses Krankheitsstadium verläuft ähnlich wie er schon bei der konnatalen Toxoplasmose angeführt wurde. Wie bei der generalisierten Form der Erkrankung sind auch hier die Anfangssymptome uncharakteristisch. Die zunächst auftretenden Erscheinungen wie

flache und beschleunigte Atmung, leichte Cyanose, Fieber und Nahrungsverweigerung können am Beginn jeder akuten Erkrankung stehen. Mit dem Auftreten von Krämpfen, Muskelzuckungen, gesteigerter Reizbarkeit und Spannung der Fontanelle zeigt sich die Erkrankung des ZNS. Es folgen zunehmende Nackensteifigkeit, lethargische oder delirante Zustände und meist endet die Infektion letal. Die Encephalitis kann ohne makroskopische Veränderungen im Gehirn auftreten. Bei der Encephalomeningitis sind jedoch häufig miliare Knötchen im Bereich der Leptomeninx, der Hirnbasis und entlang der großen Gefäße zu sehen. Im Mark können schwach gelbliche Erweichungsherde beobachtet werden. Bei der eitrigen Meningitis findet sich in den Subarachnoidalräumen eitriges Exsudat. Wie die Toxoplasmose des ZNS bleibende Schädigungen hinterläßt, so ist dies auch bei der Listeriose der Fall. Hier kann es ebenso durch Blockade des Aquäduktus Sylvii zur Entstehung eines Hydrocephalus kommen. Weiterhin können Ptosis, Strabismus und Sehstörungen auftreten.

Auch bei der Listeriose findet sich ein weiteres Stadium, in dem sich der Defektzustand stabilisiert und die Schäden manifest werden. Die Schädigungen können als Folge der beiden vorher beschriebenen Krankheitsformen auftreten, wahrscheinlich aber auch -wie oben angeführt- als Folge einer, vielleicht abortiv verlaufenen, intrauterinen Infektion, wobei die Kinder bereits mit cerebralen Schäden geboren werden. Diese können erst im Verlauf der Entwicklung bemerkbar werden, entsprechend der Regel, daß Schädigungen des Gehirns um so später auftreten, je leichter sie sind. Charakteristische Merkmale wie bei der Toxoplasmose sind nicht vorhanden. Die Symptome, die außer den schon oben angeführten, noch beobachtet werden, sind gewöhnlich spastische Paresen, deutlich verzögerte statische Entwicklung, choreiforme, teils athetoide Bewegungstypen, teils Bilder wie sie nach cerebraler Kinderlähmung auftreten, bei schweren Fällen Krampfneigung. Die Kinder sind oft inaktiv, stumpf und leiden an Schwachsinn. Gelegentlich können auch Psychosen vorkommen, die mit Schreianfällen, Aggressivität, rastloser Zerstörungssucht und Schlaflosigkeit einhergehen. Öfters kann man bei solchen Fällen intermittierende Temperaturen finden.

Ob die Listeriose bei der Entstehung von Bildungsfehlern eine Rolle spielt, ist noch nicht genügend geklärt.

V TOXOPLASMOSE, LISTERIOSE UND IHRE BEDEUTUNG FÜR DIE ORTHOPÄDIE MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER KONGENITALEN MISSBILDUNGEN

Bei beiden Infektionen, sowohl der Toxoplasmose als auch der Listeriose, scheint ein Befall des Skelettsystems und eine dadurch hervorgerufene Knochenschädigung eine außergewöhnliche Seltenheit zu sein, wenn er überhaupt vorkommt.

Bei der erworbenen Toxoplasmose ist kein derartiger Fall erkannt, obwohl Toxoplasmen im Sternalmark nachgewiesen werden können. Sie finden sich dort in Form von lymphatischen, entzündlichen Mikrogranulomen. Bei der konnatalen Toxoplasmose wurden Knochenveränderungen nur selten beobachtet. In einem Fall bestanden sie aus einer Periostitis an beiden Diaphysenenden des Femur und an der Diaphyse der rechten Tibia, auch Schäden an der Radiusmetaphyse wurden gesehen. Von manchen Autoren (OTTO, ANDREAS) werden auch noch Deformationen am Schädel skelett beschrieben. OTTO berichtet von einem Fall von konnataler Toxoplasmose bei dem an der linken Hand die Fingerglieder fehlten. (Jedoch fehlt nach THALHAMMER für diesen Fall der ätiologische Beweis.) Eine mögliche Erklärung für das Auftreten derartiger Fehlbildungen wäre eine Schädigung der Placenta durch die Infektion, die dann zu einer Mangelkrankheit des Embryo führen könnte. Es könnte auch sein, daß derartige Erscheinungen nur bei schwerer Allgemeinerkrankung vorkommen und hier zu wenig beachtet werden, da die Kinder häufig frühzeitig sterben.

Auch bei der erworbenen, sowie der konnatalen Listeriose liegen keine Berichte über echte Knochenkrankungen vor, obwohl auch hier Listerien aus dem Knochenmark eines symptomlosen, jungen Soldaten in den USA nachgewiesen wurden. Die Aufgabe der Orthopädie liegt daher bei der Toxoplasmose sowie bei der Listeriose nicht in der Behandlung von Knochenkrankungen, sondern vor allem in der Therapie postencephalitischen Zustände. Wie schon angeführt sind cerebrale Komplikationen bei der Erkrankung des Erwachsenen meist vorübergehender Natur. Meist treten, sowohl bei der Toxoplasmose wie der Listeriose, infolge der höheren Ausdifferenzierung des Gehirns schwere Dauerschäden nicht auf. Deshalb kommen für eine Behandlung besonders Kinder in Frage, bei denen nach einer erworbenen oder konnatalen Toxoplasmose und Listeriose cerebrale Schäden zurückgeblieben sind, sowie Neugeborene, die bereits mit Hirnschäden als Folge einer intrauterin überstandenen Infektion zur Welt kommen. Ein großer Teil derartiger postencephalitischen Schäden zeigt das Bild einer cerebralen Kinderlähmung, wobei bei der Toxoplasmose und Listeriose relativ häufig spastische Tetraplegien beschrieben werden. HANSEN stellte folgende Statistik über die Folgen der cerebralen Kinderlähmung auf:

75,8 %	Spastizität
41,9 %	Hemiplegie
21,0 %	Tetraplegie
14,5 %	Paraplegie
4,3 %	Monoplegie
9,3 %	Athetose
4,0 %	Ataxie mit / ohne Tremor
4,6 %	Spastizität - Athetose
2,5 %	Spastizität - Ataxie

Der Muskeltonus ist bei der Spastizität erhöht, oft erreicht der Spastiker nicht die normalen Endstellungen seiner Gliedmaßen Gelenke. Die Kontraktion der Agonisten und Antagonisten ist gleich stark, die Bewegungen sind spärlich, steif und langsam. Bei der spastischen Tetraplegie sind alle vier Extremitäten betroffen, wobei die spastische Parese in den unteren Extremitäten gewöhnlich stärker ausgeprägt ist als in den oberen. Auffallend ist der Adduktorenspasmus mit einer spastischen Beugstellung und Einwärtsrollung der Oberschenkel. Die Patienten halten die Knie fest aneinandergepreßt, während nur die Fußspitzen der leicht gebeugten Unterschenkel den Boden berühren. Bei Bewegungen reiben die Beine aneinander und überkreuzen sich. Oft sind die Betroffenen nicht gehfähig oder der Gang ist durch die Adduktorenspasmen gestört, es kommt zum Scheren- oder Fußspitzengang. Die Kontraktur der Beuger bleibt während der ganzen Bewegung. Durch die Hyperreflexie wird ein Übergewicht der Beuger über die Strecker geschaffen und das Knie in eine mehr oder weniger starke Dauerflexion gebracht, die sich beim Gehen als Erschwerung dem spastischen Leistungsbild addiert. Bei schweren Formen besteht die Neigung zu Kontrakturen der Hüft- und Kniegelenke und zu Adduktionskontrakturen der Beine. Es kommt dann unter dem Einfluß der früh einsetzenden Dauerspasmus, zu denen sich zunehmend die Schrumpfungskontrakturen hinzugesellen, zu einer Verschiebung des Muskelgleichgewichtes und zur Entstehung einer Coxa valga. Häufig tritt eine runde Kyphose der Wirbelsäule auf.

Werden Hemiplegien beobachtet, so sind die Arme schwerer betroffen als die Beine. Eine Tonussteigerung ist besonders ausgeprägt an den Flexoren und Pronatoren des Armes, wodurch Kontrakturen entstehen können. Am Schultergelenk besteht eine Neigung zur Adduktion des Oberarmes. Das Ellbogengelenk pflegt in einer mehr oder weniger starken Beugstellung fixiert zu sein. Auch das Handgelenk weist häufig eine vermehrte Beugstellung auf, während die Finger im Grundgelenk überstreckt und in den Phalangealgelenken gebeugt gehalten werden. Umgekehrt kann das Handgelenk dorsalflektiert und die Finger gebeugt gehalten werden. Der Daumen ist in die Hohlhand eingeschlagen und adduziert. Manchmal findet sich eine athetoide Spreizstellung der Hand. Die

Beine sind leicht gebeugt und nach innen gedreht. Fehlstellungen, besonders in Abspreizung, fördern die Entstehung einer Luxation oder Subluxation der Hüftgelenke und zwar umso eher je schwerer die Spastizität ist.

Störungen im Gesichtsbereich führen zu einer versteiften und verlangsamten Mimik, die Sprache ist dysarthrisch. Diese Kinder wirken durch das Versagen der Ausdruckserscheinungen zuerst auch intellektuell schwer gestört, was nicht immer in so hohem Ausmaße der Fall sein muß.

Kommt es im Verlauf einer Toxoplasmose-Encephalitis zu einer Porencephalie, so finden sich bei der Hälfte der Fälle Paresen. Auf die Oligophrenie der Porencephaliker pflropfen sich um so mehr neurologische Störungen im Sinne der sogenannten cerebralen Kinderlähmung (LITTLE) auf, je später der Defekt entstanden ist. Häufig betroffen ist auch die Gegend der Fissura Sylvii, so daß cerebrale Krampfanfälle auftreten können.

Schädigungen der subcorticalen Zentren, insbesondere des extrapyramidalen Systems, scheinen relativ häufig vorzukommen. Das Erscheinungsbild ist ähnlich wie bei spastischen Lähmungen, nur befinden sich Finger und Hand in einer dauernden Bewegung, deren Störungstyp dem der spastischen Fixation ähnelt. Der Muskeltonus ist vermehrt, der Bewegungsablauf verlangsamt, wurmförmig. Es kommt zu grotesken Massefbewegungen, extremen Überbeugungen und Überstreckungen, jeder Koordinationsversuch ist gestört. Die Bewegungen gehen bis zu den Endstellungen in den Gelenken, von der totalen Flexion zur totalen Extension. Die Kontraktion der Agonisten ist von einer totalen Hemmung der Antagonisten begleitet. Der Bewegungsansatz liegt bei den Athetotikern an den Akren der Extremitäten. An den Gliedmaßen können keine Mittelstellungen eingehalten und keine normalen Bewegungen ausgeführt werden. Durch die Tendenz zur Bewegungsfixation in anormaler Stellung wird die Ausbildung von Stellungsanomalien begünstigt. Die Körperhaltung ist anormal. Bei frühkindlichen Hirnschäden fällt häufig als erstes die Unfähigkeit den Kopf zu halten auf. Meist erst nach dem Säuglingsalter, wenn das Kind intendierte Bewegungen auszuführen versucht, treten dann zunehmend athetoide Hyperkinesen auf. Auch die Sprache ist sehr behindert.

Seltener sind Störungen des extrapyramidalen Systems, die dem akinetischen Formenkreis angehören. Hier liegt eine Bewegungsarmut vor. Durch Zunahme des Muskeltonus entsteht ein Rigor; ist dieser sehr stark, so kommt es vor allem am Knie- und Hüftgelenk zu Kontrakturen mit einer Beugestellung. Die Hände befinden sich in Pronationsstellung. Bevorzugt werden häufig die proximalen Anteile der oberen Extremitäten.

Spastische Fußdeformitäten werden bei der Toxoplasmose sowie bei der Listeriose nicht gesondert beschrieben. Sie sind jedoch als Folge der spastischen Lähmungen durchaus denkbar und werden wahrscheinlich unter den frühkindlichen Hirnschäden im allgemeinen angeführt. Im Vordergrund steht hier der

Spitzfuß, vor allem bei der spastischen Tetra- und Hemiplegie. Auch Lähmungs-plattfüße kommen vor.

Obwohl bei der akuten Toxoplasmose- und Listeriose-Erkrankung klinisch eine Myelitis kaum in Erscheinung tritt, zeigen doch in der Folgezeit auftretende schlaffe Lähmungen, daß im Rückenmark nicht unerhebliche Schädigungen verursacht werden. Meist liegt eine Kombination von Störungen von seiten der Pyramidenbahn und der Vorderhörner mit diffuser Verteilung vor. Allerdings wird auch hierüber nichts genaues berichtet. Über Störungen von seiten der grauen Substanz ist nichts bekannt.

Im Vordergrund der therapeutischen Bemühungen steht vor allem die spastische Extremitätenlähmung meist zusammen mit mentaler Retardierung. Die Behandlung kann dabei bereits in der akuten Phase der Erkrankung beginnen mit Hilfe von Gipsschienen und Lagerung gegen die Kontrakturneigung. Zu beachten ist dabei, daß akute Krankheitsfälle in die Infektionsabteilung gehören. Zwischen extrapyramidalen und pyramidalen Spastik läßt sich gewöhnlich nicht unterscheiden, da es sich bei der prä- oder postnatal entstandenen Spastik oft um kaum differenzierbare Mischformen handelt. Die rein spinale Spastik kommt als Sekundärscheinung einer Toxoplasmose oder Listeriose selten vor. Für ihre Behandlung gibt es in der Orthopädie zahlreiche plastische Eingriffe. Jedoch liegen fast immer auch cerebrale Störungen vor, so daß der periphere orthopädische Eingriff in seiner Wirkung nicht mehr übersehbar ist und auch zur funktionellen Verschlechterung führen kann. Für die diagnostische Analyse und die Behandlung bietet die Vielfalt der Hemi-, Tetra- und Paraspastik zusammen mit den pyramidalen und extrapyramidalen Mischformen große Schwierigkeiten, besonders wenn noch geistige Defekte dazukommen (GLOGOWSKI). Oft bleiben diese Kinder Pflegefälle für die ganze Zeit ihres Lebens. Eine Bewegungstherapie kann zur Vermeidung von Dauerkontrakturen dienen. Das Ziel ist eine Schulung des Bewegungsablaufes zur bestmöglichen Geschicklichkeit, ein sicherer Gang, eine aufrechte Haltung und ein möglichst ungehinderter Gebrauch der Arme, ferner eine Minderung störender und bewegungshemmender Spasmen. Eine Schulausbildung ist bei Intelligenzdefekt und Spastik meistens nicht möglich. Das Erlernen der Schrift ist besonders bei den athetotischen Formen häufig mit großen Schwierigkeiten verbunden, auch wenn keine Intelligenzstörung vorliegt. Den Patienten mit leichteren Symptomen kann das Erlernen eines Berufes ermöglicht werden. Erleichtert wird dies durch die Behandlung mit Myotonolytika. Es kann durch konsequente Anwendung sowohl die Spastikerschrift gebessert als auch eine Lockerung der Kontrakturen erreicht werden. Bei manchen Kindern wird auch dadurch die Anwendung orthopädischer Apparate erleichtert. Weiterhin kann der Gang günstig beeinflußt werden. Allerdings führt diese Therapie nur bei leichten und mittelschweren Formen zum Erfolg, nicht bei ausgeprägten Spastikern. Hier tritt

meist eine umgekehrte Reaktion auf, die völlige Enthemmung an den Extremitäten bis zur Gehunfähigkeit zur Folge haben kann (GLOGOWSKI).

C Z U S A M M E N F A S S U N G

Toxoplasmose und Listeriose gehören mit zu den am weitest verbreiteten Infektionskrankheiten, obwohl ihre pathogene Bedeutung für den Menschen erst verhältnismäßig kurze Zeit bekannt ist. Beide Erreger kommen überall vor und werden durch Schmutz- und Schmierinfektion auf den Menschen übertragen. Die Pathogenität der Keime ist jedoch sehr unterschiedlich, für den Erwachsenen ist sie im allgemeinen gering. Die Toxoplasmen finden sich beim Menschen, nach der Parasitämie, in Form von Pseudocysten in verschiedenen Organen. Die Infektion mit Listerien führt zu typischen Herderscheinungen in Form von Listeria-Granulomen in den einzelnen Organen.

Die serologischen Eigenschaften der Toxoplasmen werden in der Diagnostik verwandt. Die nachgewiesenen Antikörper sind spezifisch. Am meisten sind der SABIN-FELDMAN-Test, die Komplementbindungsreaktion und der Toxoplasmin-Test in Gebrauch. Die größte Bedeutung kommt dem SF-Test zu, der auch als Maß für die anderen Verfahren gilt. Etwas weniger empfindlich ist die KBR, gute diagnostische Ergebnisse liefert der Hauttest, der relativ einfach durchzuführen ist. Der Neutralisationstest wird nur mehr selten angewandt.

Bei den Listerien lassen sich auf Grund der Antigenstruktur vier verschiedene Typen unterscheiden. Agglutinierende Antikörper werden mit der WIDAL-Reaktion nachgewiesen und werden gegen die Körper (O)- und Geißel (H)-Antigene bestimmt. Diese Reaktion wird in der Diagnostik am häufigsten verwendet. Ein positiver Ausfall des Testes in entsprechenden Serumverdünnungen gilt als beweisend. Gute Untersuchungsergebnisse liefert die KBR. Selten werden Präzipitationsreaktionen gebraucht. Auch Intraokultanteste liefern noch keine sicheren Ergebnisse.

Die Symptomatologie der Krankheitsbilder ist bei der Toxoplasmose wie auch der Listeriose sehr vielgestaltig. Bei der Toxoplasmose können subklinisch verlaufende Infektionen, generalisierte Lymphadenitis und schwere, hochfieberhafte Erkrankungen mit Erscheinungen von seiten aller möglichen Organe auf-

treten. Häufig sind Augenerkrankungen gleichzeitig mit einer Allgemeininfektion oder auch nach einer Infektion. Bei der Listeriose finden sich anginöse Formen, Conjunktivitiden, hochfieberhafte Allgemeininfektionen mit Befall verschiedener Organe und relativ häufig Erkrankungen des ZNS. Schwerwiegend ist bei beiden Infektionen eine meist subklinisch verlaufende Erkrankung während der Schwangerschaft und die placentare Übertragung der Erreger auf die Frucht. Dies kann eine generalisierte Infektion des Feten zur Folge haben, die zu Totgeburt oder Aborten führt. Wird die Erkrankung intrauterin überstanden, so treten nach der Geburt oder auch erst im Kindesalter postencephalitische Schäden auf.

Skelettkomplikationen scheinen allem Anschein nach nicht vorzukommen. Für die Orthopädie kommen daher in erster Linie die Defekte in Frage, die nach überstandener intrauteriner Infektion zurückgeblieben sind; hier ist vor allem die spastische Extremitätenlähmung anzuführen.

Herrn Dr. med. habil. Georg Glogowski, Privatdozent für Orthopädie, bin ich für die freundliche Überlassung des Themas, sowie für alle wissenschaftlichen und praktischen Ratschläge, die er mir stets bereitwillig erteilte, zu großem Dank verpflichtet.

L I T E R A T U R

1. Andreas, H.: Toxoplasmose und Mißbildung
Zbl. für Gyn. 75 (1953) 1700
2. Bamatter, F.: Toxoplasmosis
Erg. inn. Med. und Kinderhk. 3 (1952) 652
3. Beer, K.: Listeriosis
Praxis 50 (1961) 1306
4. Bodechtel, G.: Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder
Thieme Verlag, Stuttgart 1963
5. Bodechtel, G.: Die zentralen Störungen der Motorik
Verh. dtische. orthop. Ges. 44. Kongreß (1957) 150
6. Boericke, H.: Die erworbene Toxoplasmose im Kindesalter
Z. Kinderhk. 86 (1962) 306
7. Born, K.: Beitrag zur Frage der Listeriose des Neugeborenen
Arch. Kinderhk. 151 (1955) 174
8. Catel, W.: Differentialdiagnose von Krankheitssymptomen bei
Kindern und Jugendlichen
Band III, Thieme Verlag, Stuttgart 1964
9. Didisheim, C.J. u. Meisser, B.:
Méningo-encéphalite à Listeria monocytogenes
Schweiz. med. Wschr. 93 (1963) 783
10. Diemer, K. u. Seeliger, H.P.:
Zerebrale Listeriose beim Kleinkind
Dtsche. med. Wschr. 87 (1962) 2584
11. Eck, H.: Encephalomyelitis listeriaca apostematosa
MMW 48 (1960) 2387
12. Erdman, G.: Listeriose im Kindesalter
Ann. paediat. 190 (1958) 147
13. Erdman, G.: Die Listeriose
Handbuch f. Kinderhk. Springer Verlag,
Berlin 1963

14. Erdman, G. u. Potel, J.:
Listeriose des Neugeborenen; Granulomatosis infantis-septica
Z. Kinderhk. 73 (1953) 113
15. Farquhar, H. G.:
Congenital toxoplasmosis
Lancet, 259 (1950) 562
16. Fock, D., Gleiss, J., Urban, N.:
Klinischer Beitrag zur Listeriose beim reifen und unreifen Kind
Z. Kinderhk. 87 (1962) 602
17. Fricke, G.:
Beitrag zur Listeriose des ZNS
Z. Ges. Inn. Med. 16 (1962) 561
18. Gabka, J.:
Beitrag zur Ätiologie der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten unter besonderer Berücksichtigung der Toxoplasmosis
Dtsche. zahnärztl. Ztschr. 9 (1957) 1043
19. Geisler, E.:
Cerebralschäden und Toxoplasmosis bei Kindern
Mschr. Kinderhk. 112 (1964) 86
20. Genz, H.:
Die Symptome der erworbenen und angeborenen Toxoplasmosis
Int. 4 (1963) 417
21. Glanzmann, E.:
Einführung in die Kinderheilkunde
Springer Verlag, Wien 1958
22. Glathaar, E. a. Schmerling, D.:
Congenital listeriosis
Gyn. 153 (1962) 102
23. Glogowski, G.:
Aktuelle Probleme der spastischen Extremitätenlähmung
MMW 49 (1963) 2448
24. Grumbach, A.:
Listeriose
Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger
Thieme Verlag, Stuttgart 1958

25. Hall, E. G. , Hay, J. D. , Moss, P. D. , Ryan, M. M. P. :
Congenital toxoplasmosis in the newborn
Arch. Dis. Childh. 28 (1953) 117
26. Harding, J. W. , Brunton, G. B. :
Listeria monocytogenes meningitis in neonates
Lancet, 2 (1962) 484
27. Hellbrügge, Th. :
Konnatale Toxoplasmose
Werkverlag Dr. Banaschewski, München-Gräfelfing
1957
28. Hohmann, G. , Hackenbroch, M. u. Lindemann, K. :
Handbuch für Orthopädie
Band I, Thieme Verlag, Stuttgart 1957
Band III, Thieme Verlag, Stuttgart 1959
Band IV, Thieme Verlag, Stuttgart 1961
29. Jettmar, H. M. :
Zum Bewegungsmodus der Toxoplasmen
Österr. Ges. f. Mikrob. u. Hyg. u. Arch. Hyg. 137
(1953) 477
30. Kabelitz, H. J. :
Die erworbene Toxoplasmose
MMW 24 (1959) 1043
31. Kabelitz, H. J. :
Klinik der erworbenen Toxoplasmose
Denke Verlag, Stuttgart 1962
32. Kabelitz, H. J. :
Das Toxoplasma gondii im Sternalmark
Klin. Wschr. 30 (1952) 74
33. Keller, W. u. Wiskott, A. :
Lehrbuch der Kinderheilkunde
Thieme Verlag, Stuttgart 1961
34. Kiehl, W. :
Listeriainfektion und Meningitis im Kindesalter
Kinderärztl. Praxis 22 (1954) 292
35. Kleinschmidt, H. :
Lehrbuch der Kinderheilkunde
Fischer Verlag, Stuttgart 1962
36. Krepler, P. :
Listeriose
Erg. Inn. Med. 7 (1956) 64
37. Krepler, P. u. Harazim, H. :
Ein geheilter Fall von Listeria-Meningitis
Wien. klin. Wschr. 40 (1955) 796

38. Kùchler, G. u. Kùchler, M.:
Zur Frage der Toxoplasmose bei obliterierenden
Angioorganopathien
Dtsch. Ges. wes. X, 3 (1955) 81
39. Lang, K.:
Zur Listeriose beim Kleinkind
Mschr. f. Kinderhk. 103 (1955) 17
40. Lang, K.:
Listeria-Infektion als mögliche Ursache früh erwor-
bener Cerebralschäden
Z. Kinderhk. 76 (1955) 328
41. Langer, H.:
Die Bedeutung der Toxoplasmose und Listeriose für
den Geburtshelfer
Geburtsh. u. Frauenhk. 19 (1959) 881
42. Lapeysonnie, L.:
Listeria et listerioses
Biol. Med. 48 (1959) 99
43. Lindemann, K.:
Infantile Zerebralparenzen
Thieme Verlag, Stuttgart 1963
44. Macer, G.:
Toxoplasmosis in obstetrics.
Its possible relation to mongolism
Amer. J. Obstet. Gyn. 87 (1963) 66
45. Mannweiler, E. u. Lippelt, H.:
Untersuchungen zur Serodiagnostik der Listeriose
Schweiz. Z. allg. Path. Bakt. 19 (1956) 758
46. Mau, H.:
Die Hüftgelenksveränderungen bei spastischen Läh-
mungen
Zschr. f. Orthop. 84 (1954) 407
47. Middendorf, L.:
Zur Frage der konnatalen und erworbenen Toxo-
plasmose
Med. Mschr. 6 (1952) 501
48. Mutschler, D.:
Die Toxoplasmose in ihrer Bedeutung für die Ent-
stehung hirnatrophischer Prozesse
Med. 2 (1953) 46
49. Otto, H.:
Die menschliche Toxoplasmose
VEB Thieme Verlag, Leipzig 1953
50. Paul, J.:
Frühgeburt und Toxoplasmose
Urban u. Schwarzenberg Verlag, München 1962

51. Piekarski, G.: Parasitologie und Serologie der Toxoplasmose
Zbl. f. Bakt. (Orig.) 155 (1950) 375
52. Piekarski, G.: Zur Diagnostik der Toxoplasmose
MMW 102 (1960) 842
53. Piekarski, G.: Die Toxoplasmose.
Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre
Erreger.
Thieme Verlag, Stuttgart 1958
54. Piekarski, G., Seeliger, H. u. Saathoff, M.:
Zur Frage der Spezifität der Toxoplasmose-Sero-
reaktionen
Z. Hyg. Infekt. 144 (1957) 202
55. Potel, J.: Sechs Jahre Listeriose-Forschung und Diagnose mit
besonderer Berücksichtigung der Neugeborenen-
Listeriose
Arch. Hyg. 139 (1955) 245
56. Potel, J. u. Alex, R.: Geburtshilfliche Erfahrungen nach Listeria-Infektionen
Geburtsh. u. Frauenhk. 16 (1956) 1002
57. Rabau, E., David, A.: Listeria monocytogenes in abortion
Lancet, 1 (1963) 228
58. Ranft-Häussler, A.: Die Prognose für die Frucht bei Toxoplasmose und
Listeriose
Arch. f. Gyn. 189 (1957) 132
59. Reiss, H. J.: Die Listeriose
Verh. dtische. Ges. Path. 40 (1956) 54
60. Remky, H.: Toxoplasmosis, argumenta et documenta ophthal-
mologica
Lehmanns Verlag, München 1962
61. Roth, W.: Serologie der Toxoplasmose
Schweiz. med. Wschr. 83 (1953) 731
62. Sabin, A. B., Eichenwald, H., Feldman, H. a. Jacobs, L.:
Present status of clinical manifestations of toxoplas-
mosis in man
J. amer. med. Assoc. 150, 11 (1952) 1063

63. Schultze, K. W.: Zum Problem der angeborenen Listeriose
Geburtsh. Frauenhk. 22 (1962) 1302
64. Seeliger, H. P. R.: Listeriosis
Karger Verlag, Basel 1961
65. Seeliger, H. P. R.: Listeriose
Barth Verlag, Leipzig 1955
66. Seeliger, H. P. R.: Antwort auf die Frage:
Gibt es eine Listeriose der Wirbelsäule?
Dtsche. med. Wschr. 84 (1959) 1045
67. Stolle, H.: Das spastische Kind
Med. 36 (1958) 1396
68. Thalhammer, O.: Über Embryopathien unter besonderer Berücksichti-
gung der Toxoplasmose
Wien. klin. Wschr. 64 (1952) 323
69. Thalhammer, O.: Die Toxoplasmose.
Bei Mensch und Tier
Maudrich Verlag, Wien 1957
70. Thalhammer, O.: Über die exogene Genese angeborener Störungen,
insbesondere des Skeletts
Verh. dtische. orthop. Ges. 42. Kongreß
(1955) 40
71. Thalhammer, O.: Über die Beziehung von pathologischen Schwanger-
schaftszuständen zu pränatalen Entwicklungsstörun-
gen
Zschr. f. Geburtsh. u. Gyn. 140 (1954) 276
72. Verse, H.: Die konnatale Toxoplasmose
Med. Welt 37 (1961) 1866
73. Vivell, O. u. Maas, R.: Die Bedeutung der Toxoplasmose als intrauterine
und postnatal erworbene Infektion im Kindesalter
Mschr. Kinderhk. 110 (1962) 387
74. Wahle, H.: Die erworbene Toxoplasmose
Fortschr. Neurol. 26 (1958) 6

75. Wanko, T. u. Spiel, L.:
Zerebrale Listeriose im Kindesalter
Wien. klin. Wschr. 26 (1954) 471
76. Weed, L. A.:
Listeriosis, a clinical, epidemiological and micro-
biological puzzle
Amer. J. Clin. Path. 38 (1962) 537
77. Wiedemann, H. R.:
Toxoplasmose - eine für den Kinderarzt wichtige
Krankheit
Kinderärztl. Praxis 1 (1950) 18
78. Wollheim, E.:
Zur Klinik der Erwachsenen-Toxoplasmose
MMW 94 (1952) 193

LEBENS LAUF

Am 8. September 1941 wurde ich als Tochter des Dr. med. Adolf Polacek und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Schicht, in Eger/CSR geboren. Nach dem Besuch der Volksschule Gundelfingen, trat ich 1951 in das humanistische Gymnasium Dillingen ein und legte 1960 in Günzburg die Reifeprüfung ab. Im November 1960 immatrikulierte ich mich an der medizinischen Fakultät der Universität München. Im Sommersemester 1963 unterzog ich mich dort dem Physikum. Das Staatsexamen beendete ich am 24.2.1967.

